

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Häring
Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie

**BEOBACHTUNGEN BEI DER INTRAPORTALEN
IMPLANTATION VON PANKREAS-
FRAGMENTEN BEIM GÖTTINGER
ZWERGSCHWEIN
(HÄMODYNAMISCHE, RÖNTGENOLOGISCHE
UND SZINTIGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN)**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Roland ASSIG
aus Rotenburg/Wümme

1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546612_0008

Druck:
Kopie Print
Unter den Eichen 57
1000 Berlin 45 - Lichterfelde-W.
Telefon 030/8 31 24 82

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. R. Häring
Abteilung für Allgemein-, Gefäß- und Thoraxchirurgie

BEOBACHTUNGEN BEI DER INTRAPORTALEN IMPLANTATION VON
PANKREASFRAGMENTEN BEIM GÖTTINGER ZWERGSCHWEIN

(HÄMODYNAMISCHE, RÖNTGENOLOGISCHE UND SZINTIGRAPHISCHE
UNTERSUCHUNGEN)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Roland A S S I G

aus Rotenburg/Wümme

Referent: Privatdozent Dr. H. Zühlke

Korreferent: Prof. Dr. E. S. Bücherl

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. 3. 1984

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	5
1.1.	Transplantationsnomenklatur	6
2.	PANKREASTRANSPLANTATION	7
2.1.	Organtransplantation	7
2.1.1.	Gesamt-Organtransplantation	7
2.1.2.	Segmenttransplantation	8
2.1.3.	Klinische Ergebnisse der Organtransplantation ..	9
2.2.	Gewebetransplantation	9
2.2.1.	Isolierte Inselzellen	10
2.2.2.	Fragmenttransplantation	11
2.2.3.	Klinische Ergebnisse der Gewebetransplantation .	12
3.	PROBLEM UND FRAGESTELLUNG	13
4.	MATERIAL UND METHODE	14
4.1.	Versuchstier	14
4.1.1.	Tierhaltung und Versuchszeitraum	15
4.1.2.	Futter	15
4.2.	Katheter	16
4.2.1.	Zentral-venöser Katheter	16
4.2.2.	Arterieller Katheter	16
4.2.3.	Katheter der V. portae	17
4.3.	Hämodynamische Messungen	17
4.4.	Direkte Portographie	18
4.5.	Pankreasszintigraphie	19
4.6.	Pankreasanatomie beim Schwein	19
4.7.	Operative Modelle	21
4.7.1.	Pankreasokklusion	21
4.7.2.	Totale Pankreatektomie	21
4.7.3.	Totale Pankreatektomie und autogene Implantation .	24

5.	ERGEBNISSE	26
5.1.	Pankreasfragmentaufbereitung	26
5.1.1.	Eigene Pankreasaufbereitung	26
5.1.2.	Wertung der mechanischen Zerkleinerung	30
5.1.3.	Wertung der Kollagenasedigestion	32
5.2.	75-Selen-L-Methionin-Szintigraphie	33
5.3.	Direkte Portographie	37
5.4.	Hämodynamische Messungen	43
5.4.1.	Portosystemischer Druck	43
5.4.2.	Arterieller Druck	51
5.5.	Histologische Untersuchungen	52
6.	DISKUSSION	55
7.	ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG	64
8.	ZUSAMMENFASSUNG	67
9.	LITERATURVERZEICHNIS	69
10.	TABELLEN	81
11.	DANKSAGUNG	88
12.	LEBENSLAUF	89

1. EINLEITUNG

Seit der Einführung des Insulins in die Behandlung des Diabetes mellitus steht dem Kliniker ein wirksames Mittel zur Therapie der Akut- und Langzeitkomplikationen dieses Krankheitsbildes zur Verfügung. Juvenile Diabetiker überlebten und erlebten die Spätkomplikationen ihres Leidens in Niere, Auge und kardiovaskulärem System. Diese Komplikationen bedrohen heute die Lebenserwartung diabetischer Patienten. Spätkomplikationen wie Nephro-, Angio- und Retinopathien sind mit der Insulin-Therapie nicht zu verhindern und die Zahl der Patienten, die dieses Spätstadium erreichen, nimmt durch die Verbesserung der ambulanten Diabetikerbetreuung stetig zu. Versuche, den Diabetes mellitus durch einen biologischen Ersatz des Pankreas zu heilen, reichen bis in das vergangene Jahrhundert zurück.

Mit dem Ziel, den Stoffwechsel eines Diabetikers auf möglichst physiologische Blutzuckerwerte einzustellen, zeichnen sich zur Zeit 3 unterschiedliche Verfahren ab:

1. Die Implantation eines künstlichen Pankreas (Pfeiffer (78)),
2. die Transplantation des Pankreasorgans und
3. die Inselzell- bzw. Pankreasfragmenttransplantation.

Der Gedanke, einen Insulinmangel-Diabetes mit der Transplantation von Inselzellen zu heilen, ist alt und bestechend.

Die ersten wegweisenden Versuche mußten aber scheitern, da es nicht gelang, genügend Inselzellen aus dem Pankreaszellverband zu isolieren, um eine Normalisierung des Blutzuckers zu erreichen. Erst nachdem MOSKALEWSKI 1965 die Möglichkeit entdeckt hatte, die Inselzellen mit Hilfe von Kollagenase aus dem Verband des exokrinen Pankreas zu lösen, und unter dem Präpariermikroskop zu isolieren, begann eine neue Ära der Inselzelltransplantation (73).

Die vor etwa 10 Jahren von einigen wenigen Arbeitsgruppen begonnenen und bis zur Gegenwart fortgeführten experimentellen Untersuchungen über die Möglichkeiten einer therapeutischen Inselzellverpflanzung benutzten verschiedene Wege.

Die Probleme bei der Durchführung dieser neuen Behandlungsform liegen in der Isolierung, Konservierung und Implantation der Zellen

bzw. Fragmente an geeigneter Stelle sowie in der Beherrschung der Immunreaktion bei allogenen Transplantationen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Folgen der intraportalen intrahepatischen Transplantation von Pankreasfragmenten beim Göttinger Zwergschwein.

1.1. TRANSPLANTATIONS NOMENKLATUR

Als autogene Transplantation (in der alten Nomenklatur autologe Transplantation) wird bezeichnet, wenn Spender und Empfänger identisch sind.

Im Wesen ähnlich ist die syngene Transplantation, bei der Spender und Empfänger zumindest genetisch identisch sind. Sowohl im autogenen und im syngenem Transplantationsmodell findet keine immunologische Abwehrreaktion statt. Das bedeutet, daß sich diese beiden Modelle vorzüglich für die methodische Erprobung der Gewebetransplantation eignen.

Die allogene Transplantation bezeichnet Spender und Empfänger einer Rasse zugehörig, genetisch aber nicht identisch.

Bei der xenogenen Transplantation ist die genetische Differenz noch größer. Spender und Empfänger sind nicht artengleich.

Die allogenen und xenogenen Transplantationsmodelle eignen sich aus diesen Gründen für die Klärung immunologischer Fragestellungen.

Als alloplastische Transplantation wird die Transplantation von synthetischem Material bezeichnet, wie sie z. B. als künstliche Beta-Zelle in der Literatur beschrieben wird. Es handelt sich um programmgesteuerte Pumpen, die eine basale Insulinsekretionsrate abgeben.

Auch diese Geräte wurden klinisch eingesetzt, besitzen heute aber noch ein zu großes Volumen, um als dauerhaftes Implantat in Frage zu kommen (Übersicht bei Pfeiffer (78)).

2. PANKREASTRANSPLANTATION

Die Bauchspeicheldrüse kann in verschiedener Form transplantiert werden:

I. als Organ

1. in Form des gesamten Organs als vaskularisiertes Graft.
d. h. zusammen mit dem Duodenum und den Gefäßen und

2. als Transplantat eines Teils der Drüse (Segmenttransplantation) und

II. als Gewebe in Form der

1. isolierten Inselzell-Transplantation (endokrines Gewebe) und
2. der Fragmenttransplantation (also endokrines und exokrines Gewebe zusammen).

2.1. ORGANTRANSPLANTATION

2.1.1. GESAMTORGANTRANSPLANTATION

Die Transplantation des Pankreas en bloc mit dem Duodenum, von KELLY und LILLEHEI das erste Mal 1967 am Menschen durchgeführt, gab Anlaß zu großen Hoffnungen (51).

Die Komplikationen der en bloc-Transplantation führten aber zu operativ-technischen Komplikationen, die vor allem die Enteroanastomosen betrafen. Weiterhin traten Nekrosen aufgrund prolongierter Ischämie des Duodenums, des Parenchyms selbst und der Gefäßanastomosen auf (9, 21).

Auch die diabetische Stoffwechsellage selbst führte zu Infektionen, die den Transplantationserfolg limitierten.

Aus diesen Gründen ging man dazu über, lediglich einen Teil der Drüse zu transplantieren, hier vor allen Dingen Korpus- und Schwanzbereich, was als Segmenttransplantation bezeichnet wurde.

2.1.2. SEGMENTTRANSPLANTATION

Bereits im Jahr 1891 hat MINKOWSKY (68, 69) auf die Möglichkeit hingewiesen, einen vaskularisierten Anteil der Bauchspeicheldrüse zu verpflanzen. Er transplantierte einen Teil der Drüse als gestieltes Autotransplantat in die Bauchdecke eines Hundes. Nach Einheilung durchtrennte er die Parenchymbrücke und führte eine Restpankreatektomie durch. Danach beobachtete er, daß ein Diabetes mellitus sich nicht entwickelte. Die Versuche von MINKOWSKY und später von HEDON (31) dienten ausschließlich der Studie des Diabetes mellitus, der Blutzuckerregulation und der Pankreasfunktion und sind heute damit nur noch von historischem Interesse (31, 68, 69). Nach Entdeckung des Insulins 1921 von Banting und Best und dessen erstmaliger klinischer Anwendung 1931 von Houssay und Biascotte wurden eine Fülle von Transplantationsversuchen durchgeführt (8).

BOTTIN (8) berichtet 1936 von Versuchen mit segmentalem Pankreas, dessen Ausführungsgang er ligierte, während er Gefäßanastomosen aus Glaskanülen herstellte.

Erst mit Verfeinerung der Anastomosentechnik gelang es LICHTENSTEIN und BARSCHAK 1957 (50) und BROOKS und GIFFORD 1959 (10), die Gefäße bei der Transplantation durch direkte Naht zu anastomosieren.

MITCHELL (72) führte als Erster eine heterotope Pankreas-Segment-Transplantation mit Ligatur des Pankreasganges durch. REEMTSMA (80) transplantierte 1963 beim Hund das Gesamtpankreas als vaskularisiertes Graft an die Femoralgefäße. 6 Wochen vorher hatte er eine Gangligatur nach der Methode von BANTING und BEST (4) durchgeführt.

MEYER konnte 1975 nach dreimonatiger Implantationsdauer an Hunden nachweisen, daß es sowohl unter dem Tolbutamid-Test als auch unter i. v. Glukose-Toleranz-Test (ivGTT) nach Pankreasautotransplantation zu einem sofortigen Insulinausstoß und damit zu einer Blutzuckersenkung kommt (67).

Alle diese Versuche gaben zu der Hoffnung Anlaß, daß für die Erhaltung des endokrinen Gewebes die exokrine Funktion nicht erhalten werden muß (47).

2.1.3. KLINISCHE ERGEBNISSE DER ORGANTRANSPLANTATION

Bis 1977 wurde bei insgesamt nur 57 Patienten eine allogene Pankreasorgantransplantation durchgeführt, die bei 2 Patienten eine Funktionsdauer von mehr als 12 Monaten zeigte (9).

In den letzten 3 Jahren ist die Zahl der vaskularisierten allogenen Pankreastransplantationen beim Menschen auf 128 angestiegen (88, 89, 91). Dazu beigetragen haben neue experimentelle Ergebnisse der segmentalen Pankreastransplantation.

SUTHERLAND (89) transplantierte segmentales vaskularisiertes Pankreas mit freier Drainage in die Bauchhöhle, während DUBERNARD 1978 (18), CALNE 1979 (91), GROTH 1970 (29) und LAND (46) eine Okklusion bzw. Ligatur des Ductus pancreaticus durchführten. Häufigste Indikation war die diabetische Nephropathie. In den meisten Fällen wurde die segmentale Pankreastransplantation mit einer Nierentransplantation kombiniert durchgeführt. Trotz geringer postoperativer Komplikationen konnte die Funktionszeit der Transplantate nur geringfügig gegenüber früheren Transplantationen verlängert werden (Zusammenstellung bei SUTHERLAND (91) und WOLF (99)). Probleme bestehen weiterhin in der immunologischen Abstoßung des allogenen Transplantates (18, 88).

Von 1977 bis 1982 wurde bei 64 Patienten eine Pankreassegmenttransplantation durchgeführt. Die Funktionszeit betrug bei 4 Patienten mehr als 12 Monate (9, 88).

Ein endgültiger Durchbruch in der breiten klinischen Anwendung ist aber bis heute nicht erfolgt

2.2. GEWEBETRANSPLANTATION

Die Transplantation des gesamten Pankreasorgans en bloc mit dem Duodenum oder die Segmenttransplantation haben die Erwartungen nicht erfüllt. Um die postoperative Komplikationsrate zu senken, wurde die Abtrennung von exokrinem und endokrinem Gewebe angestrebt. Auf diesem Wege wurde versucht, die Langerhans'schen Zellen und damit die endokrine Partialfunktion des Organs zu erhalten.

Die Langerhans'schen Inseln können als isolierte, gereinigte Inselzellkomplexe oder im Verband mit exokrinem Gewebe als Pankreasfragmente transplantiert werden.

2.2.1. ISOLIERTE INSELZELLEN

Die Möglichkeit, mit Hilfe von Enzymen Zellverbände aufzubrechen, wurde von LAZAROW (48), KONO (38), LILLI (52) und MANDEL (59), später auch von MOSKALEWSKI (73) und LACY (44) eindrucksvoll u.a. am Meerschweinchenpankreas demonstriert. Durch Einwirken von Kollagenase bzw. Trypsin konnten so Inselzellkomplexe isoliert und entweder unter dem Stereomikroskop gesammelt (12, 17, 44, 54) oder durch die Ficoll-Gradient-Technik (2, 82, 99) separiert werden. Die Isolierung der Inseln wurde von BALLINGER und LACY 1972 (2) weiterentwickelt und führte 1973 (3) zum ersten Mal zur Besserung eines mit Streptozotocin induzierten Diabetes bei der Ratte. Durch die Transplantation von isolierten Inselzellen kann im Auto- und Allotransplantationssystem bei Ratten und Mäusen ein durch Streptozotocin oder Alloxan induzierter Diabetes mellitus deutlich gebessert werden (3, 17, 21, 35, 54, 63, 79).

Weitere tierexperimentelle Untersuchungen bestätigten, daß die Milz und das intrahepatische Pfortadernetz den geeigneten Ort für die Implantation darstellen.

Der Effekt der intraportalen und intralienalen Implantation besteht darin, daß der Glukose- und Insulinspiegel im Plasma zum Normbereich zurückkehrt (21, 53), der Glukose-Toleranztest normal ausfällt (53, 54) und Polydipsie, Polyurie und Polyhagie reduziert werden (21, 35, 79).

Weiterhin führt die Implantation zur Rückbildung von morphologischen und immunhistologisch nachgewiesenen Glomerulusveränderungen der Niere (9, 21, 87) und zur Rückbildung von Mikroangiopathien der Retina.

LORENZ gelang 1976 durch immunhistochemische Untersuchungen die Identifizierung von Insulin am Implantationsort (54). Transplantiert wurden Inselzellen, die aus foetalem (9, 21, 90) und neonatalem (9, 21, 63, 90) Pankreasgewebe isoliert wurden.

Eine Konservierung von Inselzellen wurde durch Zellkulturen (9, 62, 80, 90, 99), Kühlung in Flüssigkeiten (9, 84, 90) und Tiefgefrierung (9, 90, 99) versucht.

2.2.2. FRAGMENTTRANSPLANTATION

Die Transplantation von isolierten Inselzellen hatte ihre Grenzen in den Techniken der Inselisolierung, vor allem beim Großtier Schwein (45, 86), Affe (83) und Hund (55). Sämtliche Techniken ermöglichten nicht, aus einem einzigen Pankreas eine genügend große Anzahl von Inselzellen zu isolieren, um auf eine exogene Insulinzufuhr gänzlich verzichten zu können, da zu viele Inselzellen bei der Aufbereitung zerstört wurden. Der entscheidende Durchbruch gelang dann 1976 MIRKOVITCH und CAMPICHE (70), die als Erste eine erfolgreiche autologe Fragmenttransplantation in die Milz von Hunden vornahmen. In weiteren Untersuchungen konnten MIRKOVITCH und Mitarb. (71) zeigen, daß kleindimensionierte Pankreasfragmente in Kombination mit einer Kollagenasedigestion die Kohlenhydratstoffwechsellaage beim Hund verbesserten und damit auf eine vollständige Trennung von exokrinem und endokrinem Gewebe verzichtet werden kann und das Transplantatlager nicht gefährdet wird. KRETSCHMER (40) transplantierte 1977 bei Hunden Fragmente in die Milz und in die Pfortader (42) und konnte so eine Normalisierung der Blutzuckerwerte erreichen. Dabei stellt die Kollagenasebehandlung weiterhin einen unvermeidlichen Schritt der Gewebsaufbereitung dar (87). Die intralienale und intraportale Implantation haben den Vorteil, daß die Fragmente in den Pfortaderästen bzw. der Milzpulpa bis zur Neovaskularisation per Diffusion ausreichend ernährt werden und das implantierte endokrine Gewebe auf eine Veränderung des Glukosespiegels im Blut direkt reagieren kann. Bei Großtieren kann ein "kontrollierbarer" Diabetes nur durch eine totale Pankreatektomie erzeugt werden und erfordert damit einen großen technischen und organisatorischen Aufwand. Aus diesen Gründen sind nur vereinzelt Pankreasfragmenttransplantationen am Affen (36), Hunden (14, 17, 36, 42, 43, 90) und Schweinen (32, 101) durchgeführt worden.

2.2.3. KLINISCHE ERGEBNISSE DER GEWEBETRANSPLANTATION

Bis 1981 wurde bei 68 Patienten an 10 internationalen Zentren eine allogene Inselzelltransplantation häufig simultan zur Nierentransplantation durchgeführt. Von 68 Patienten waren nur 4 Patienten postoperativ insulinunabhängig (9, 91, 99).

Verwendet wurden allogene Inselzellen, die aus foetalem, neonatalem und adultem Pankreasgewebe isoliert wurden. Die Gewebeverträglichkeit ist aber dabei so gering, daß durch immunsuppressive Maßnahmen - Steroide, Radiatio und andere Medikamente - versucht wurde, die Gewebeverträglichkeit zu verbessern. Hier zeigt vor allem das Zyklosporin A tierexperimentell und klinisch eine Verbesserung der Gewebeverträglichkeit und damit eine Verlängerung der Funktionszeit und gibt zur Hoffnung Anlaß.

Weiterhin wurde durch Kryopräservierung und durch Kultivierung der isolierten Inselzellen die Histokompatibilität verbessert. Sämtliche Versuche stecken noch im Stadium der Tierexperimente oder der ersten klinischen Anwendung (Übersicht bei SUTHERLAND (90, 91)). Hingegen waren die 59 autologen, überwiegend intraportal en Inseltransplantationen in 50% der Fälle erfolgreich, d. h. die Hälfte der Patienten benötigte postoperativ kein Insulin mehr, während bei den anderen der Insulinbedarf verringert wurde (9, 91, 99).

3. FRAGESTELLUNG

Die Entwicklung der Inselzell-Isolierung und die Weiterentwicklung zur Pankreasfragment-Aufbereitung schufen die Voraussetzung für die selektive Erhaltung des endokrinen Gewebes. Probleme bestanden vor allem bei Großtieren, da sich Schwierigkeiten ergaben, genügend Inselzellen aus einem volumenreichen Pankreas zu isolieren.

Die klinischen und experimentellen Untersuchungen über die Pankreasfragment-Transplantation geben zu folgenden Fragen Anlaß:

Ist die Aufbereitung eines größeren Pankreasabschnittes technisch durchführbar, auch dann, wenn ein sklerotisch fibrosiertes Organ, wie z. B. bei der chronisch rezidivierenden Pankreatitis vorliegt?

Über die Aufnahmekapazität des intrahepatischen Pfortaderstromgebietes für Pankreasfragmente und isolierte Inselzellen in der klinischen Anwendung liegen bislang kaum Mitteilungen vor. Dem Problem der intrahepatischen Thrombosierung und des sich entwickelnden intraportalten Druckanstieges ist nach unserer Meinung sowohl im Tierversuch als auch in der klinischen Anwendung bislang zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden. Daraus ergab sich folgende Fragestellung:

Wie wirkt sich die intraportale Implantation auf die Hämodynamik des Pfortaderkreislaufes aus und läßt sich die intraportale Implantation durch eine direkte Portographie überwachen?

4. MATERIAL UND METHODE

4.1. VERSUCHSTIER

Als Versuchstiere wurden GÖTTINGER ZWERGSCHWEINE ausgewählt. Das Zwergschwein oder Minipig ist ein Tier mit genetisch fixiertem Zwergwuchs und damit keine Kümmerform. Die Rasse wurde von HARING und Mitarb. am Institut für Tierzucht und Haustiergenetik der Universität Göttingen gezüchtet (30). Sie stellt eine Kreuzung der von WINTER gezüchteten amerikanischen "Minnesota-Pigs" mit vietnamesischen Hängebauchschweinen und deutschen verdelten Landschweinen dar(13).



Abbildung - 1 - :

Göttinger Miniaturschweine in einem Transportkäfig bei Versuchsbeginn, seitlich hinter dem Ohr ist der bereits gelegte zentralvenöse Katheter fixiert.

Die omnivore Lebensweise und die grundsätzlichen Parallelen in Anatomie und Physiologie prädestinieren das Zwergschwein als Versuchstier. So ähneln Herz, Gefäß-, Verdauungssystem (5), Kreislauf- und Stoffwechselfparameter (6) denen des Menschen mehr als das bei

den bislang in der Transplantationsforschung verwendeten Nagetieren (Ratte, Maus, Hamster, Kaninchen) und Fleischfressern (Hund und Katze) der Fall war. Eine direkte Übertragung der tierexperimentellen Untersuchungsergebnisse auf den Menschen ist also möglich. (13, 25, 61).

4.1.1. TIERHALTUNG UND ZEITRAUM DER VERSUCHE

Die Tierhaltung von Großtieren in einer abgeschlossenen Stadt wie Berlin ohne Hinterland bringt besondere Probleme mit sich. So wurden die Tiere in 3 verschiedenen veterinärmedizinischen Instituten betreut und gehalten:

1. Von April 1979 bis Mai 1980:

Landesveterinärmedizinisches Untersuchungsamt der Stadt Berlin
(Leiter: Prof. Dr. Untermann)

2. Von Mai 1980 bis Februar 1981:

Physiologisches Institut der Veterinärmedizinischen Fakultät
der FU Berlin (Prof. Dr. Weik)

3. Bis September 1982 befanden sich die Tiere in den Forschungs-
stätten des Bundesgesundheitsamtes Berlin (Prof. Dr. Grossklaus)

Die Tiere hielten einen Tag- und Nachrrhythmus ein und wurden von fest angestellten Tierpflegern an allen 7 Tagen der Woche betreut und gefüttert.

4.1.2. FUTTER

Die Tiere erhielten Standardfutter der Firmen "Holsten-Stolz" und "Altromin" in Pellits- oder Pulverform.

Nach Pankreasgangokklusion und Pankreasfragmenttransplantation wurde der Verlust der exokrinen Funktion durch die exogene Zufuhr von Amylase, Lipase und Protease substituiert (Pro Fütterung 2 Dragees Pankreatan forte^R, entsprechend 72.000 iE Lipase, 50.000 iE Amylase und 2.000 iE Proteasen). Die Futtermenge war limitiert, Wasser nahmen die Tiere ad libitum aus Selbsttränken auf.

4.2. KATHETER

Für die intraoperative Überwachung, Implantation der Pankreasfragmente und die postoperativen Stoffwechseluntersuchungen wurden bei den Tieren bis zu 3 Katheter gelegt:

1. Ein zentralvenöser Zugang in die V. cava superior für Blutentnahmen sowie zur Infusion von Medikamenten, Volumensubstitution und zur Messung des zentralvenösen Druckes unter Implantation.
2. Ein arterieller Zugang in die Aorta abdominalis zur Überwachung des arteriellen systemischen Druckes unter Implantation.
3. Ein Katheter in die V. portae, der zur Implantation des Autotransplantates, zur Registrierung und Dokumentation des portosystemischen Druckes während der Implantation und zur Durchführung der direkten Portographie diente.

4.2.1. ZENTRALVENÖSER ZUGANG

Beim narkotisierten Tier wird die V. cephalica im Bereich der Supraclaviculargrube aufgesucht und eine sterile pyrogenfreie Ernährungs-sonde (K 30 a LÜER-CH 8FG Pharmaseal^R) in die V. cava superior eingeführt. Nach Verschluss der Wunde wird der Katheter an der Haut fixiert, so daß das Endstück am Hals hinter dem Ohr lokalisiert ist. Dies gewährleistet am wachen Tier eine streßfreie Blutentnahme und verhindert die Extraktion des Katheters durch das Tier selbst. Da die Versuchsdauer mancher Tiere 2,5 Jahre betrug und Stoffwechseluntersuchungen wiederholt durchgeführt wurden, wurden pro Halsseite 3 zentralvenöse Zugänge geschaffen: Über die V. cephalica, die V. jugularis interna und die V. axillaris bzw. brachialis.

4.2.2. ARTERIELLER KATHETER

Der Katheter der Aorta abdominalis wurde über die peripher ligierte A. caudalis eingelegt (K 33 a LÜER-CH 5FG Pharmaseal^R).

4.2.3. KATHETER DER V. PORTAE

Der Dünndarm wird im Bereich des ileo-coecalen Überganges über die Bauchhöhle nach rechts vorverlagert und die Mesenterialwurzel entfaltet. Über eine in der Mesenterialwurzel verlaufende größere Vene wird das Peritoneum gespalten und von der Begleitarterie freipariert. Diese Vene wird peripher ligiert. Zentralwärts wird der Katheter eingeführt und bis zur V. portae in den Leberhilus unter manueller Kontrolle vorgeschoben und dann locker fixiert (K 30 a LUER-CH 8FG Pharmaseal^R). Am Ende der Operation, d. h. nach Beendigung der Implantation unter laufender Druckmessung wird dieser Katheter entfernt.

4.3. HÄMODYNAMISCHE MESSUNG

Um die Auswirkung der intraportalen Implantation auf den arteriellen, den zentrovenösen und den portalen Druck zu erfassen, wurde vor, während und nach Implantation der Druck registriert und dokumentiert. Als Drucknehmer wurde für den arteriellen Druck ein Druckwandler der Firma Consulting Electro Dynamics/Englang (Typ 4/327/L222) verwendet. Um die Drucke der V. portae und der V. cava zu registrieren, mußten empfindlichere Druckwandler der Firma Bell und Howell/England (Typ 4/422/0002) eingesetzt werden. Sämtliche Drucke wurden über einen Physiopolygraph der Firma Schwarzer (Typ Varioscript V 1222) aufgezeichnet. Intraoperativ konnten die Druck simultan über ein Großbildoszilliskop der Firma Knott/München (Typ SGM 43 BN 901 S/N285) beobachtet werden. Die Eichung erfolgte mittels einer Gauer-Säule. Die Herzaktion wurde mittels eines Elektrokardiographen überwacht.

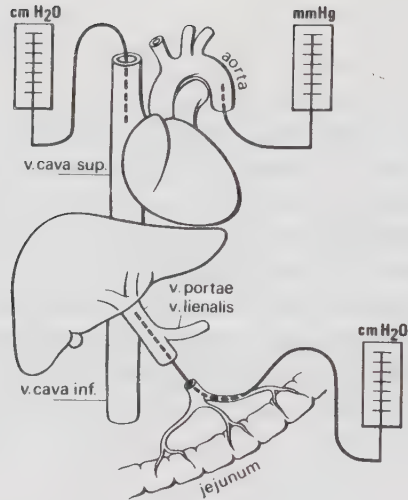


Abbildung - 2 - :

Katheterlage in der V. cava superior, V. portae und Aorta zur hämodynamischen Druckmessung vor, während und nach Implantation

4.4. DIREKTE PORTOGRAPHIE

Bei 9 Tieren wurde vor, unmittelbar und 30 Minuten nach Implantation über den Implantationskatheter eine direkte Portographie durchgeführt, um die Verschlussituation und die Rekanalisation des intrahepatischen Pfortadernetzes zu dokumentieren. Die Angiographie wurde mit einer Hochleistungsangiographie-Einheit (Firma Phillips) durchgeführt. Als Kontrastmittel wurde UROGRAPHIN (Firma Schering) und ein 0,3 mm Folienfilm (Firma Kodak) verwendet. Die anfängliche Bildfrequenz betrug bei 80 KV 2 Bilder und später 1 Bild pro Sekunde.

4.5. PANKREASSZINTIGRAPHIE

Für die Pankreasszintigraphie wurden die ^{75}Se markierte Aminosäure-L-Metheonin verwandt.

Im ^{75}Se -L-Metheonin ist das Schwefelatom des Metheonins durch das schwefelähnliche Selen 75 (Hauptenergie des Photonen $0,27\text{MeV}$) substituiert, da es kein Gammastrahlen-aussendendes Radioisotop des Schwefels gibt (22).

^{75}Se -L-Metheonin wird im Pankreas, der Prostata, der Schilddrüse, dem Nebenschilddrüsengewebe und in der Leber konzentriert, d. h. also in allen Organen, die Eiweiß synthetisieren.

Das nüchterne Schwein erhielt $3\text{ }\mu\text{Ci}$ ^{75}Se -Metheonin pro kg KG über einen zentral liegenden Venenkatheter. 30 Minuten nach Injektion wurde an dem in Narkose liegenden Tier die digitale Doppel-Radionuclid-Szintigraphie durchgeführt.

^{75}Se -L-Metheonin wird beim Gesunden sowohl in der Bauchspeicheldrüse als auch in der Leber konzentriert. Aufgrund der Anatomie ließen sich beide Organe ohne Probleme voneinander differenzieren, auf eine Subtraktion konnte daher verzichtet werden.

Nach Beendigung der Szintigraphie wurden die Tiere in den Operationsraum zurückgebracht. Dort erfolgte jetzt die Pankreatektomie und Aufbereitung des Implantates. Direkt nach Implantation wurden dann die Tiere nach Normalisierung der hämodynamischen Kreislaufparameter erneut unter der Gamma-Kamera untersucht und die Aktivitätszunahme der Leber mit Hilfe der Subtraktionstechnik ausgewertet (15, 22).

4.6. PANKREASANATOMIE BEIM SCHWEIN

Das Pankreas wird in den Lobus dextra und sinistra aufgeteilt. Die Pankreasläppchen stehen mit Parenchymbrücken untereinander in Verbindung. Im bilobulären Pankreas vereinigen sich die beiden Pankreasgänge zu einer gemeinsamen Mündung ins Duodenum. Der Ductus choledochus mündet unabhängig vom Ductus pancreaticus 2 bis 3 cm aboral des Pylorus dorsal ins Duodenum. 6 bis 8 cm distal liegt die

Papilla Vateri. Deshalb entfällt nach totaler Pankreatektomie eine biliodigestive Anastomose (94) (Abbildung - 3 -).

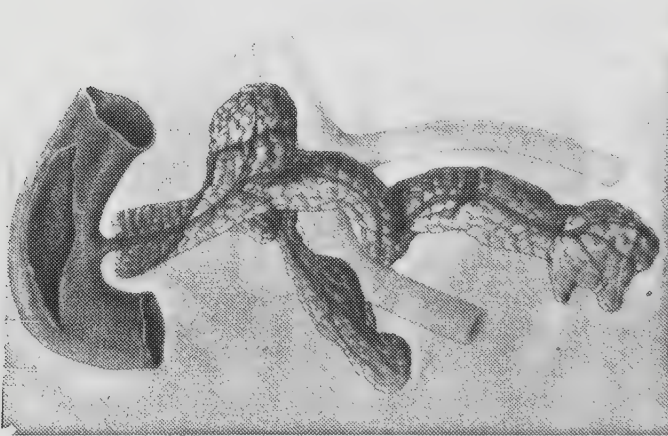


Abbildung - 3 - :

Anatomie des Pankreas beim Zwergschwein, kaudo-kraniale Ansicht. Die V. mesenterica superior verläuft medial hinter dem Pankreas und vereinigt sich dort mit der V. lienalis zur V. portae.

Das durchschnittliche Gewicht des Pankreas beträgt beim gesunden Tier $39,37 \pm 13,29$ g. Der Anteil der exokrinen Zellfläche beträgt beim Menschen 2 bis 4% des Gesamtpankreasgewichtes. Das Verhältnis von Insel- zu Acinus- zu Bindegewebe ist ähnlich wie bei Menschen $5 : 88 : 7$ (66, 97). Ebenso wie beim Menschen ist eine Häufung von Inselzellkomplexen im linksseitigen Lobus, im Korpus- und Schwanzbereich zu finden (97). Die Inselzellen sind in diesen Anteilen so reichlich vertreten, daß bei deren Aufbereitung genügend Inselzellen für die Implantation gewonnen werden können, um eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels zu erreichen (40, 41, 70). Nach Gangokklusion verringert sich das Pankreasgewicht signifikant ($p .02-.01$) und beträgt nach einer Okklusionszeit von 59 ± 28 Tagen nur noch $11,71 \pm 4,75$ g.

4.7. OPERATIVE MODELLE

In den dokumentierten operativen Versuch wurden 48 Miniaturschweine aufgenommen.

Sämtliche Operationen wurden durch eine großzügige Medianlaparotomie durchgeführt, wobei bei männlichen Tieren die Medianlaparotomie im Mittel- und Unterbauch als Pararektalschnitt weitergeführt wird, da die Urethra in der Linea alba verläuft.

4.7.1. PANKREASGANGOKKLUSION (PGO n = 15)

Der distale Magen und das proximale mobile Duodenum werden vor die Bauchdecke luxiert. Nach Anlage von Haltefäden Längsduodenotomie, Sondierung der Papilla Vateri mit einem weichen Venenkatheter (Firma Abbocath^R), welcher so weit wie möglich in den Pankreasgang vorgeschoben wird. Unter leichtem Druck und langsamen Zurückziehen des Katheters Instillation der auf 37° vorgewärmten Prolaminlösung in den Pankreasgang. Nach Auffüllung des Gangsystems Entfernung des Katheters und Abklemmen des Ductus pancreaticus präpapillär für ca. 20 bis 30 Minuten mit einem Gefäßklemmchen.

4.7.2. TOTALE PANKREATEKTOMIE (TPE n = 19)

Nach Eröffnung der Bauchhöhle werden der Magen und die Milz nach kranial und der Dünn- und Dickdarm nach kaudal abgedrängt. Es erfolgt primär die Inzision des retroperitonealen Peritoneums über dem Pankreaskorpus und dem -schwanzbereich, der bis zur V. portae mobilisiert wird. An diesem Punkt teilt sich das Schweinepankreas in zwei Stränge. Einer verläuft über die V. mesenterica superior, der andere zieht unter der Vene dorsal hindurch und vereinigt sich mit dem rechten Pankreaslappen (Abbildung - 3 -). Diese Parenchymbrücke wird freipräpariert und zwischen Ligaturen durchtrennt. Der dorsal der Mesenterialvene liegende Anteil macht Schwierigkeiten in der Präparation und muß von rechts mit dem rechten Pankreasläppchen entfernt werden. Im Bereich des Truncus coeliacus wird das Pankreas unterfahren und zwischen Ligaturen durchtrennt.

Es erfolgt nun die Präparation der Pankreasarterien und der Pankreasvenen, die ebenfalls ligiert und durchtrennt werden. Danach läßt sich der gesamte Korpus und Pankreasschwanzbereich exstirpieren, der zur sofortigen Aufbereitung der Pankreasfragmente verwendet wurde.

Anschließend folgt die Präparation des Pankreaskopfbereiches, der in der mobilen Mesenterialwurzel des Duodenums lokalisiert ist. Die Exstirpation des Pankreskopfes ist technisch schwierig, da die A. pancreatico duodenalis dem Pankreas eng aufliegt und die Gefäßäste sehr kurz sind. Eine Verletzung dieser Arterie zieht die Nekrose des Duodenums nach sich. Der rechte Lappen steht mit dem infraduodenalen Pankreasanteil zusätzlich über eine Parenchymbrücke in Verbindung, läßt sich aber ohne größere Mühen freipräparieren und exstirpieren.

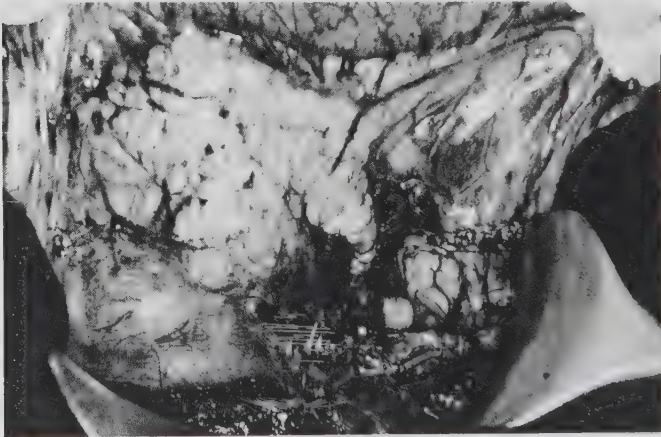


Abbildung - 4 - :

Op-Situs nach Darstellung des Caput pancreaticum



Abbildung - 5 - :

Op-Situs: Zustand nach Exstirpation des Corpus pancreaticus.

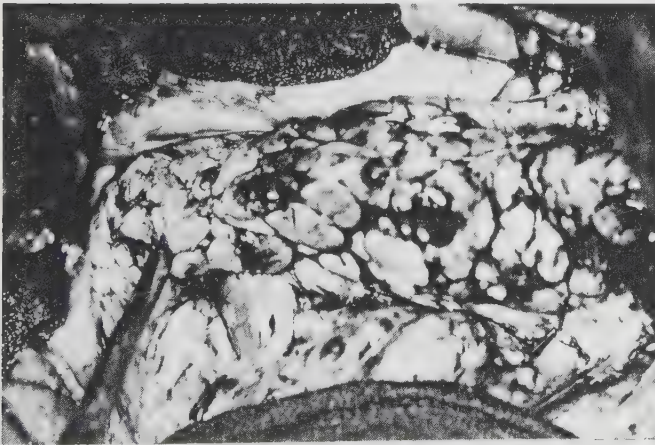


Abbildung - 6 - :

Op-Situs: Präparation des Corpus pancreaticus

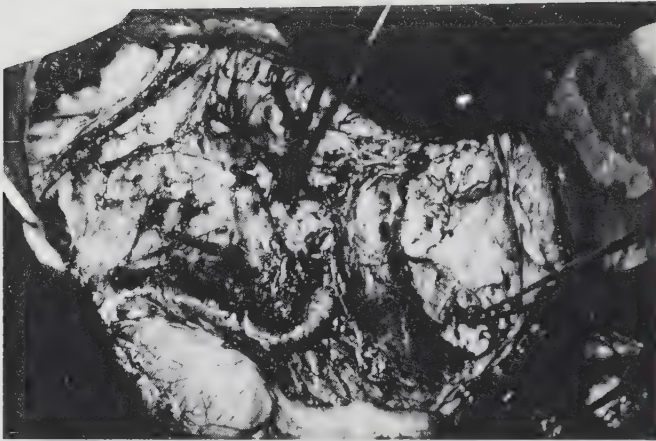


Abbildung - 7 - :

Op-Situs nach Entfernung des Corpus pancreaticus (Vena portae und Vena lienalis) Der unter der V. mesenterica zum re. Lappen ziehende Pankreasanteil muß noch exstirpiert werden.

4.7.3. TOTALE PANKREATEKTOMIE UND AUTOGENE IMPLANTATION

Die intraportale Implantation erfolgte bei Tieren nach totaler Pankreatektomie. Der operationstechnische Ablauf der totalen Pankreatektomie war mit dem der apankreatischen Kontrollgruppe (TPE-Gruppe) identisch.

Der Pankreaskorpus und Cauda wurden zunächst skelettiert, mobilisiert und reseziert. Es erfolgte sofort die Aufbereitung des Resektates. Damit konnten lange Ischämiezeit und mechanische Traumatisierung des zu transplantierenden Pankreasgewebes vermieden werden. Während das Resektat aufbereitet wurde, wurde die Resektion des Restpankreasgewebes im Kopfbereich durchgeführt.

Das aufbereitete Gewebe wurde nach totaler Pankreatektomie über einen Mesenterial-Venenkatheter innerhalb von 2 bis 5 Minuten unter ständiger Spülung mit Heparinkochsalzlösung in das intrahepatische Pfortaderbett eingeschwenkt.

Bei 24 Tieren wurden aus gesundem Pankreas hergestellte Fragmente

implantiert (PFT-G, n = 24).

Bei weiteren 15 Tieren erfolgte die Implantation von Fragmenten, die aus einem fibrotischen, vorher okkludierten Pankreas gewonnen wurden (PFT-0, n = 15) (Abbildung - 8 -).

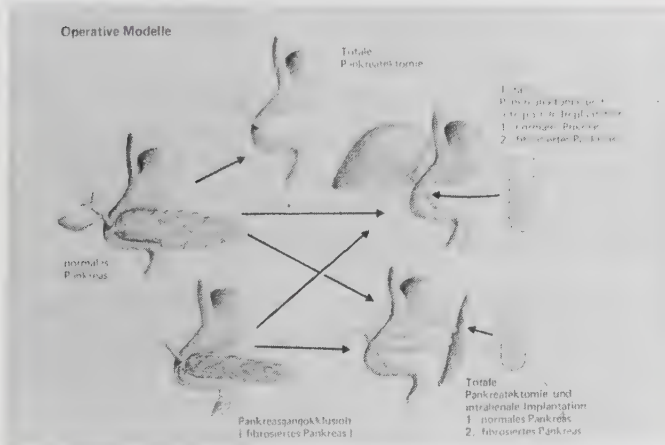


Abbildung - 8 - :

Schematische Darstellung der Transplantationsmodelle:

1. intraportale Implantation von Pankreasfragmenten, die aus gesundem und okkludiertem fibrosiertem Pankreas bestehen;
2. intralienale Implantation aus gesundem und fibrosiertem Pankreas.

5. ERGEBNISSE

5.1. PANKREASFRAGMENTAUFBEREITUNG

Die Aufbereitung der Pankreasfragmente erfolgt in zwei Schritten:

1. Die mechanische Zerkleinerung des Pankreasgewebes und anschließend
2. die fermentative Aufspaltung des zerkleinerten Pankreaszellverbandes zur Inselzellisolierung durch einen enzymatischen Prozeß (Kollagenasedigestion).

5.1.1. EIGENE PANKREASAUFBEREITUNGSMETHODE

Das für die Transplantation bestimmte Gewebe wird durch direkte Injektion von HANK'scher Lösung aufgelockert und mechanisch mit einem von uns entwickelten Schneidegerät in einer Plastikmulde zerkleinert (Abbildung - 10 b -). Das Gewebe wird anschließend aufgeschwemmt und sedimentiert, um Fett und grobes Bindegewebe abzutrennen. Das sedimentierte Gewebsvolumen wird mit 600 Einheiten Kollagenase (Typ 4 WORTINGTON) (1 mg = 135 Units) pro ml Sediment im Schüttel-Wasserbad bei 37° für 15 Minuten inkubiert.

Aufbereitung der Pankreasfragmente

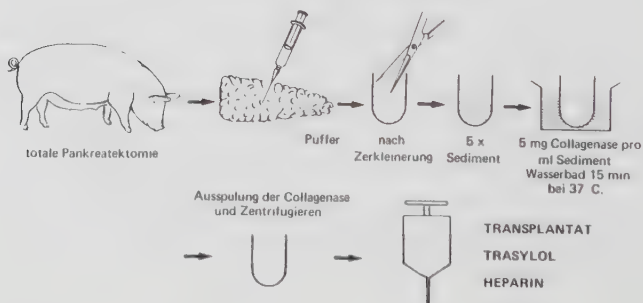


Abbildung - 9 - :

Schema der Pankreasaufbereitung zur intraportal Implantation von Pankreasfragmenten beim Mini-Pig

Danach wird das aggressive Inkubationsmedium mit Hilfe von HANK'scher Lösung ausgewaschen und das Präparat dreifach zentrifugiert (2000 u/min). Dem aufgeschwemmten Sediment werden 100 iE Heparin und 200 iE Aprotinin (Trasylol, Firma Bayer) pro ml Gewebe zugesetzt. Danach erfolgt das Aufziehen in 10 ml-Spritzen und die langsame intraportale bzw. intralienale Injektion unter ständiger Registrierung des Pfortaderdruckes über 2 bis 4 Minuten über die liegenden Katheter. Die Technik der Aufbereitung war sowohl beim gesunden als auch beim fibrotischen Pankreas identisch. Die durchschnittliche Aufbereitungszeit des gesunden Pankreasgewebes (PFT-G) betrug $85,7 \pm 18,4$ Minuten, für die Aufbreitung des fibrosierten, okkludierten Gewebes wurden $70,9 \pm 11,0$ Minuten beansprucht.

Das Gewicht des Implantates vor Aufbereitung betrug beim gesunden Pankreas $23,0 \pm 9,0$ g und beim fibrosierten, okkludierten Pankreas $8,8 \pm 2,4$ g.

Nach Aufbereitung betrug das Gewicht beim gesunden Pankreas $13,8 \pm 5,4$ g und okkludierten Pankreas $6,8 \pm 2,6$ g.

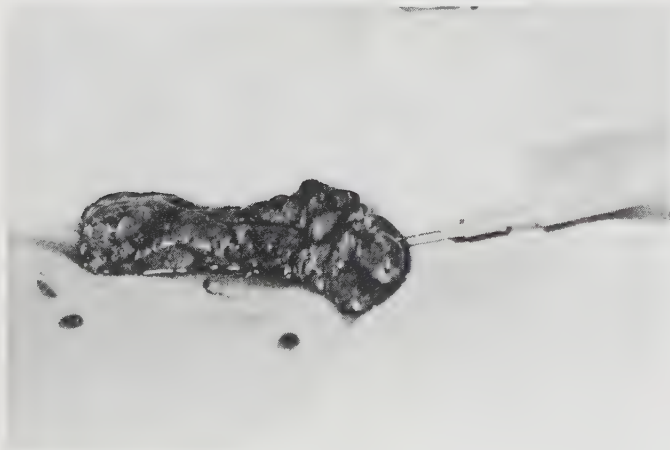


Abbildung - 10 - :

Pankreasaufbereitung

a) Blähen des Gewebes durch Injektion von 4° Celsius kaltem Medium 199

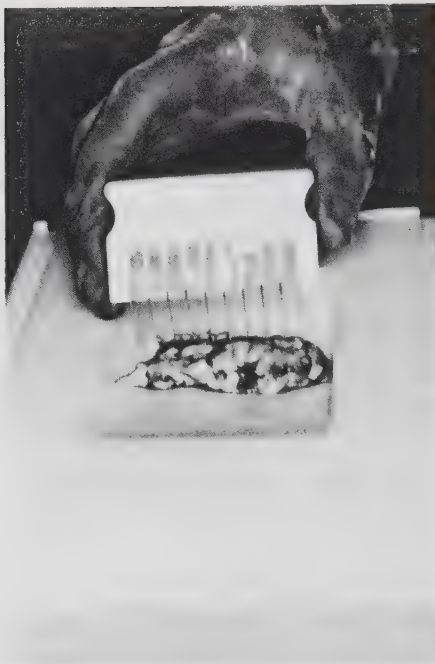


Abbildung - 10 - :

Pankreasaufbereitung

- b) Schneideapparat zur mechanischen Verkleinerung des Pankreas-
gewebes. Zerkleinerung eines Pankreas in einer muldenförmigen
Kunststoffschale.



Abbildung - 10 - :

Pankreasaufbereitung

c) Sedimentation des zerkleinerten Pankreasgewebes in 4° Celsius
kaltem Medium 199



Abbildung - 10 - :

Pankreasaufbereitung

d) Pankreasfragmente nach der Inkubation mit Kollagenase im Wasser-schüttelbad von 37° Celsius. Aufziehen des fertigen Implantates in eine Spritze.

5.1.2. WERTUNG DER MECHANISCHEN ZERKLEINERUNG

Als Hilfsmittel zur mechanischen Zerkleinerung wurden verschiedene Schneideapparate von verschiedenen Arbeitsgruppen entwickelt (36, 40, 55, 62, 84, 87, 92, 98, 99). LORENZ (55, 98, 99) und KRETSCHMER (40) benutzten zur Zerkleinerung ein von ihnen neu entwickeltes Schneidegerät, in dem Messer gegeneinander rotierten. MIRKOVITCH und CAMPICHE (70) zerkleinerten das Pankreas per Hand mit Skalpellen. SCHULACK (84) benutzte feine Scheren, KOLB (36) fertigte einen Schneideapparat aus parallel angeordneten Dermatomklingen, der das Gewebe auf einem Kunststoffblock zerkleinerte, MATAS (63) benutzte dagegen Rasierklingen, während TOLEDO-PEREIRA (92) zur Zerkleinerung des Pankreas einen im Handel erhältlichen Gemüsezerkleinerer verwendete.

In einem Vergleich zwischen Handzerkleinerung und maschineller Zerkleinerung von gesundem und fibrosiertem Pankreas bestand kein

signifikanter Unterschied im Transplantationsergebnis (41, 65). Der Vorteil einer gleichmäßigen Partikelgröße durch eine maschinelle Aufbereitung wird dadurch aufgehoben, daß die Handzerkleinerung schonender für das endokrine Pankreasgewebe ist.

Weiterhin konnte MEHIGAN nachweisen, daß bei zu kleiner Aufbereitung des Pankreasgewebes die Ergebnisse der Transplantation schlechter werden (65). Wie KRETSCHMER und SUTHERLAND 1977 in vitro nachweisen konnten, gehen ca. 50% des Insulins und damit der Inselzellen durch die mechanische Zerkleinerung verloren (40, 41).

Das von uns entwickelte Schneidegerät ließ eine gleichmäßige Partikelgröße erzielen, war leicht zu handhaben und bewährte sich sowohl beim gesunden als auch beim harten fibrosierten Pankreasgewebe nach Gangokklusion. Ebenso bewährte es sich bei der Aufbereitung von menschlichem fibrosierten Pankreasgewebe bei in vitro Versuchen.

Die meisten Techniken der Inselzellisolierung wurden am gesunden Pankreas durchgeführt (2, 20, 37, 41, 49, 70, 83). Da aber die patho-morphologischen Veränderungen bei der chronisch rezidivierenden Pankreatitis deutlich zum gesunden Pankreas different sind, stellt sich die Frage, inwieweit ein sklerotisch fibrosiertes Organ sich zur Inselzell- bzw. Pankreasfragmentaufbereitung eignet. Eine Pankreasfibrose kann experimentell durch mehrere Möglichkeiten erzeugt werden:

1. durch die Gangligatur
2. durch eine Gangokklusion
3. durch eine selektiv medikamentöse Beeinflussung der Acinuszellen
4. durch Radiatio.

Die Ligatur des Pankreasganges führt im Tierversuch zu einer Atrophie des exokrinen Gewebes, während die Inselzellkomplexe erhalten bleiben (90).

HULTQUIST (1963) transplantierte bei Mäusen in die vordere Augenkammer Pankreasfragmente, die er 4 bis 6 Wochen nach Pankreasgangligatur gewonnen hatte. Er beobachtete zwar histologisch ein Überleben des Transplantates, konnte aber die diabetische Stoffwechsel-lage nicht beeinflussen (34).

STRAUTZ war der erste, der bei Mäusen eine Beeinflussung der hyperglykämischen Stoffwechsellaage durch autologe Transplantation von fibrosiertem Pankreas erzielen konnte. Der Gang war 2 Wochen vorher ligiert worden (85).

KRAMP (1975) transplantierte Inselzellen intraperitoneal und subcutan bei Mäusen, bei denen er 8 Wochen vorher ebenfalls eine Pankreasgangligatur durchgeführt hatte. Um eine Normalisierung des Blutzuckers zu erhalten, mußte er aber das Pankreas von 3 bis 4 Spendern ohne Kollagenasedigestion aufbereiten (39).

5.1.3. WERTUNG DER KOLLAGENASEDIGESTION

Das Herauslösen der Inselzellverbände aus dem Pankreasgewebe ist zusätzlich entscheidend abhängig

1. von der Dosierung der Kollagenase und
2. von der Inkubationszeit.

Die optimale Dosierung von Kollagenase beträgt 500 bis 600 E Kollagenase pro ml Transplantat (41, 66). Unter optimalen Bedingungen "verdaut" die Kollagenase Drüsengewebe, Gänge und Gefäße, während die Inselzellen aufgrund ihrer Resistenz länger intakt bleiben (2, 44, 73).

Wird die Dosierung der Kollagenase reduziert, nehmen die "herausgesprengten" Inselzellkomplexe ab, bei Vergrößerung der Kollagenasedosis werden neben den Acinus- und Bindegewebszellen auch zu viele LANGERHANS'sche Zellen zerstört (40, 66, 71, 81).

Die Inkubationszeit der Kollagenase ist ebenfalls von ganz entscheidender Bedeutung, da während der Kollagenasedigestion auch eine große Anzahl von Inselzellen zerstört wird. Durch eine zu kurze Inkubationszeit (unter 10 Minuten) werden nicht genügend Inselzellen aus dem Pankreasgewebe freigesetzt (40, 66).

Wird die Inkubationszeit über 20 Minuten verlängert, werden zu viele Inselzellen zerstört, dies kann in vitro am fortschreitenden Verlust des Gewebeinsulins nachgewiesen werden (55, 66).

Tierexperimentelle Untersuchungen am Hund haben gezeigt, daß die optimale Inkubationszeit 15 bis 20 Minuten beträgt (36, 41, 66, 70). Bei humanen Transplantationen wurde das Pankreasgewebe meistens

20 Minuten inkubiert (64, 87, 92). Da im Vergleich zum Hund und anderen Großtieren das Pankreas beim Minipig einen geringeren Gehalt an Bindegewebe aufweist, wurden bei vorliegenden Untersuchungen die Pankreasfragmente 15 Minuten inkubiert.

5.2. 75-SELEN-L-METHEONIN-SZINTIGRAPHIEN

Die Darstellung des Pankreas durch eine Pankreasszintigraphie wurde von BLAU 1961 eingeführt (15, 22). Dabei wird der hohe Aminosäure-Umsatz der Bauchspeicheldrüse in den exokrinen Acinuszellen ausgenutzt, der von der Synthese der Verdauungsfragmente abhängt.

Aufgrund der anatomischen Lage des Pankreas und der Leber beim Schwein bestanden keine Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen Pankreasgewebe und Leber (Abbildung - 11 a -). Eine Aufnahme in Subtraktionstechnik mußte nicht durchgeführt werden.

Unter der Szintigraphie kam es zu einer homogenen Speicherung des Pankreas und der Leber. In der Bauchspeicheldrüse war die Radioaktivität annähernd gleichmäßig verteilt. Gelegentlich zeigte sich im Korpus eine von kaudal nach kranial verlaufende Zone mit leicht verminderter Radioaktivitäts-Konzentration, die einer Wirbelsäulenimpression entsprach. Mit Hilfe der Szintigraphie konnte die Pankreasloge gut identifiziert werden (Abbildung - 11 a -). Nach Pankreatektomie ist die Pankreasloge leer, die Leber selbst läßt jetzt bei der Subtraktionsaufnahme eine diffuse Zunahme der Strahlungsaktivität erkennen, die den in die Leber implantierten Pankreasanteilen entspricht (Abbildung - 12 a und b -). Mit Hilfe der Pankreasszintigraphie konnte die Radikalität der Pankreatektomie bewiesen werden (Abbildung - 11 b -).

Für die Überwachung der Pankreasfragment-Transplantation in die Leber kommt jedoch die Szintigraphie aufgrund der geringen Aussagekraft nicht in Betracht.

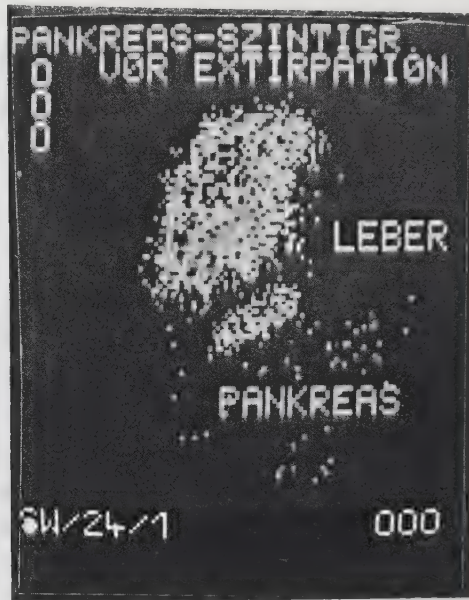


Abbildung - 11 - :

Szintigraphische Darstellung der Leber- und Pankreasregion mit 75-SE-L-Metheonin vor und nach intraportaler Pankreasfragment-Autotransplantation.

- a) Szintigraphie vor Pankreatektomie: Aktivitätsanreicherung über Leber und Pankreasgebiet.



Abbildung - 11 - :

- b) Szintigraphie nach Pankreatektomie: Keine messbare Strahlung über der Pankreasloge, als Zeichen der Vollständigkeit der Pankreatektomie.

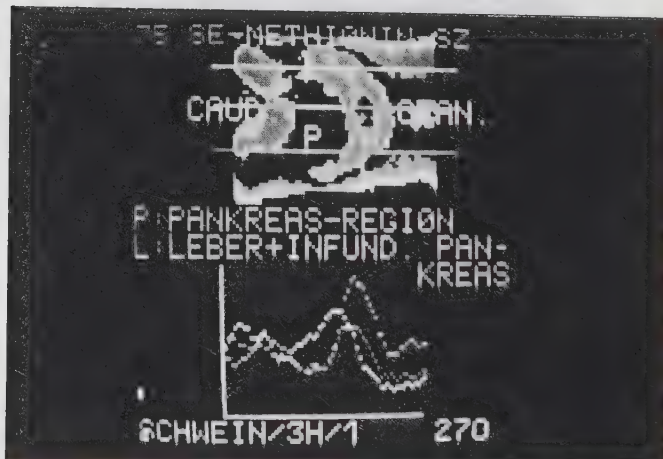


Abbildung - 12 a und b - :

Subtraktions-Szintigraphie nach intraportaler Implantation der markierten Pankreasfragmente: Deutliche Aktivitätssumation über der Leberregion durch das infundierte Pankreasgewebe.

5.3. DIREKTE PORTOGRAPHIE

Die Anatomie der Leber und der intrahepatischen Strombahn beim Schwein ist mit der des Menschen identisch (7, 74).

Direkt nach Implantation kommt es zu einem mehr oder weniger kompletten Verschuß des Pfortaderstromgebietes (Abbildung - 16/18 -).

Die Blockade des intrahepatischen Stromgebietes bewirkt einen steilen Anstieg des portosystemischen Druckes (Abbildung - 22/23 -).

45 Minuten nach Implantation kommt es zu einer Rekanalisation des intrahepatischen Pfortaderstromgebietes (Abbildung - 18 -). Gleichzeitig sinkt der Pfortaderdruck (Abbildung - 21/22 -).

Mit steigender Implantatmenge verzögert sich die Rekanalisation und der Druckabfall (Abbildung - 21 b/22 -).

Die Abbildung - 17 - zeigt die komplette irreversible Thrombosierung des intrahepatischen Pfortadergebietes.

Die Anlage einer portokavalen Anastomose senkte zwar den portalen Hochdruck, das Tier verstarb trotz Volumensubstitution an peripherem Kreislaufversagen.

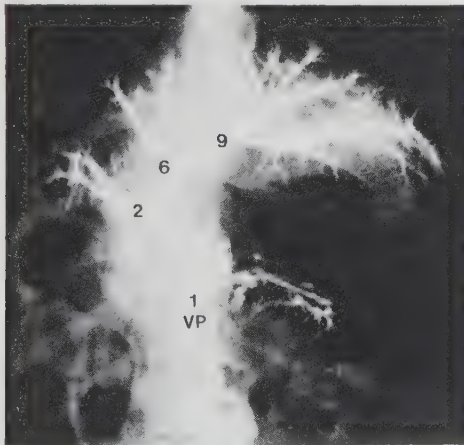


Abbildung - 13 - :

Anatomie des portalen Leberstromgebietes anhand der portographischen Darstellung einer Schweineleber

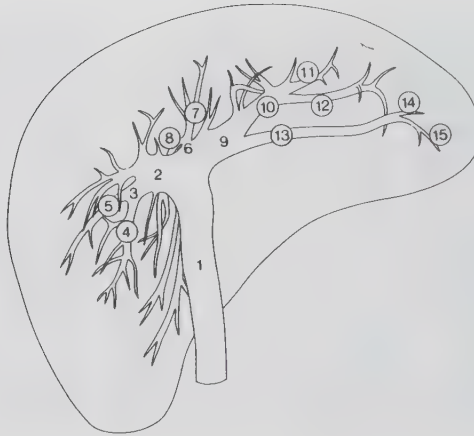


Abbildung - 14 - :

Zeichnung des anatomischen Aufbaus des intrahepatischen Pfortaderstromgebietes mit Benennung der portalen Gefäße

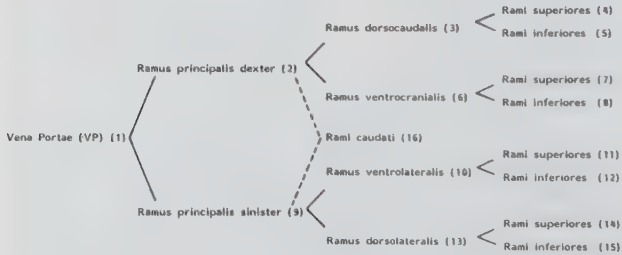


Abbildung - 15 - :

Schematischer Aufbau des intrahepatischen portalen Gefäßbettes

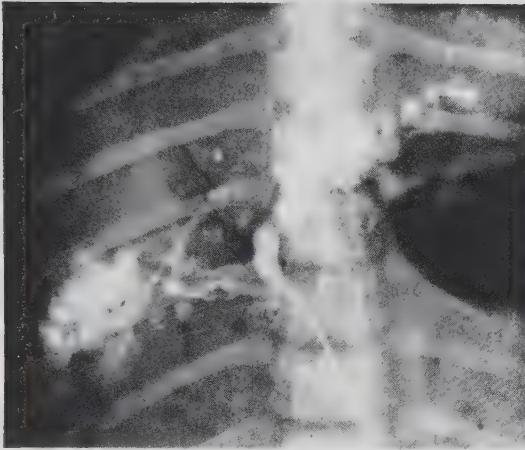


Abbildung - 16 - :

Portographie direkt nach Implantation von Pankreasfragmenten, die einen Verschuß des peripheren intrahepatischen Stromgebietes verursachen

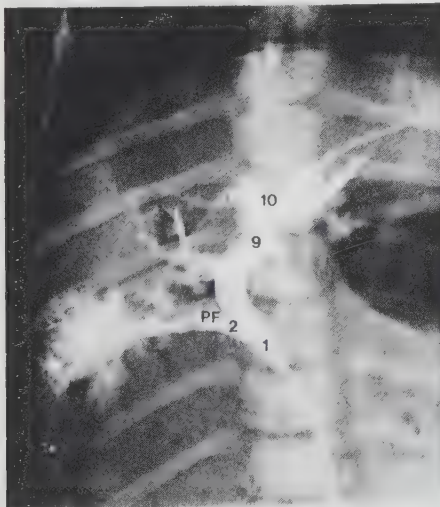


Abbildung - 17 -

Die Portographie desselben Tieres nach 60 Min. zeigt eine persistierende Thrombosierung der intrahepatischen Pfortadergefäße durch Pankreasfragmente (PF) mit unvollständiger Darstellung des peripheren Stromgebietes. Das Tier verstarb 8 Stunden nach Implantation.

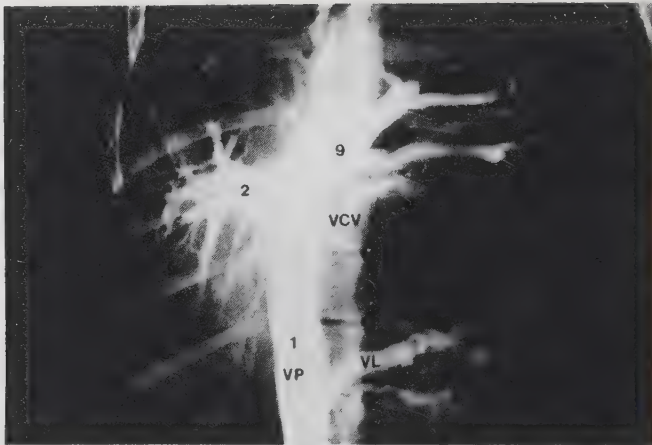


Abbildung - 18 - :

Angiographische Untersuchungen des Pfortaderstromgebietes vor und nach der intraportalen Implantation von Pankreasfragmenten.

- a) Portographie unmittelbar nach Beendigung der intraportalen Einschwemmung von Pankreasfragmenten: Lediglich Darstellung der Vena portae und ihrer Hauptäste, da ein fast kompletter Verschuß des peripheren Pfortaderstromgebietes durch das eingeschwemmte Pankreasgewebe vorliegt.



- b) Nach 45 Minuten wieder gute Darstellung nahezu des gesamten intrahepatischen Pfortaderstromgebietes durch Rekanalisation der thrombosierte Pfortaderäste.

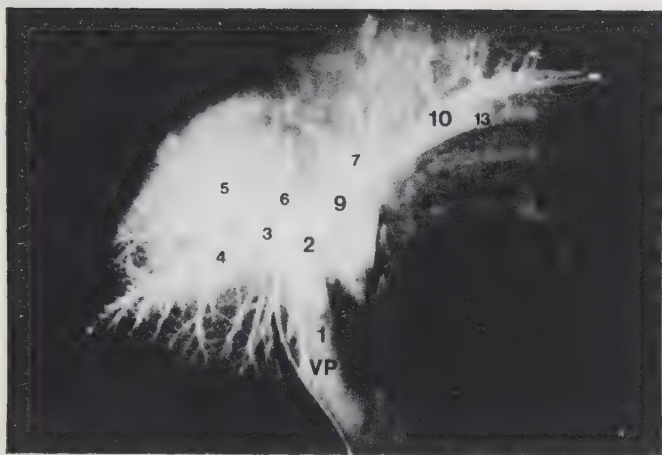


Abbildung - 19 - :

Kontrollangiographie bei Schwein 41 nach einem Jahr:

Gute Rekanalisation des gesamten intrahepatischen portalen Gefäßbettes

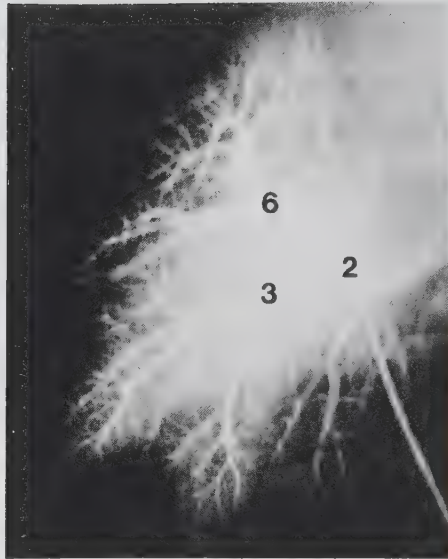


Abbildung - 20 - :

S 41 anlässlich einer Kontrolluntersuchung 2 1/2 Jahre nach intra-portaler Pankreasfragment-Autotransplantation

Die angiographischen Kontrollen bis zu 2 1/2 Jahre (Abbildung - 19/20 -) nach Implantation ergaben keinen Hinweis auf eine Embolisation der intrahepatischen Pfortaderäste, sondern zeigten eine vollständige Rekanalisation auch der kleinsten Pfortaderven.

5.4. HÄMODYNAMISCHE UNTERSUCHUNGEN

5.4.1. PORTOSYSTEMISCHER DRUCK

Um das Druckverhalten in der Vena portae, der Aorta abdominalis und der Vena cava superior unter Implantation zu untersuchen, wurden bei 31 Tieren die entsprechenden Drucke vor und bis zu 45 Minuten nach Implantation über einen Dreikanalschreiber aufgezeichnet.

Grundsätzlich kommt es unter der intraportalen Implantation zu einem deutlichen Druckanstieg. Klinisch zeigt sich eine deutliche Stauung im Bereich der Mesenterialvenen mit einer Blaufärbung des gesamten Dünn- und Dickdarmes (Abbildung - 23 -). Bei 3 Tieren kam es zu einer irreversiblen portalen Hypertension mit Thrombose der intrahepatischen Pfortaderäste.

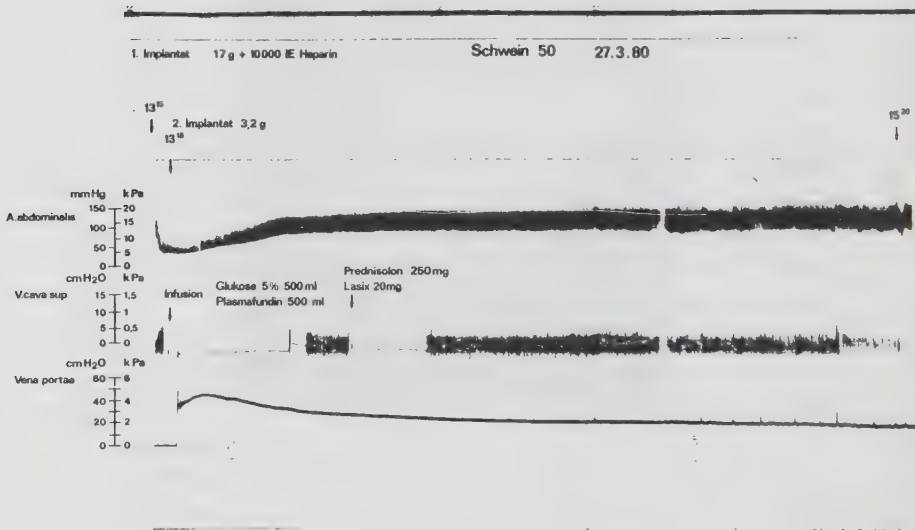
Es besteht ein Zusammenhang zwischen Druckanstieg und implantierter Menge. Bei bis zu 10 g implantierten Materials stieg der Druck im Durchschnitt auf 35 ± 4 cm H₂O an. Erhöht sich die implantierte Menge bis zu 20 g, ist ein deutlich höherer Druck zu registrieren ($p < .02-.01$) (40 ± 4 cm H₂O). Bei Transplantatmengen über 20 g ist der Druckabfall nach 40 Minuten am geringsten ($p < .05-0.25$) (60 ± 10 cm H₂O) (Abbildung - 21b/22 -).

Die Berechnung der Regressionsgeraden zeigt, daß es eine signifikante Korrelation ($p < .02-.01$) zwischen dem Gewicht des Implantates und dem Druckanstieg in der Vena portae gibt, d. h. der Druck ist abhängig von der eingeschwemmten Implantatmenge. Der Korrelationskoeffizient ist 30 Minuten nach Implantation am größten (Abbildung - 22 -).

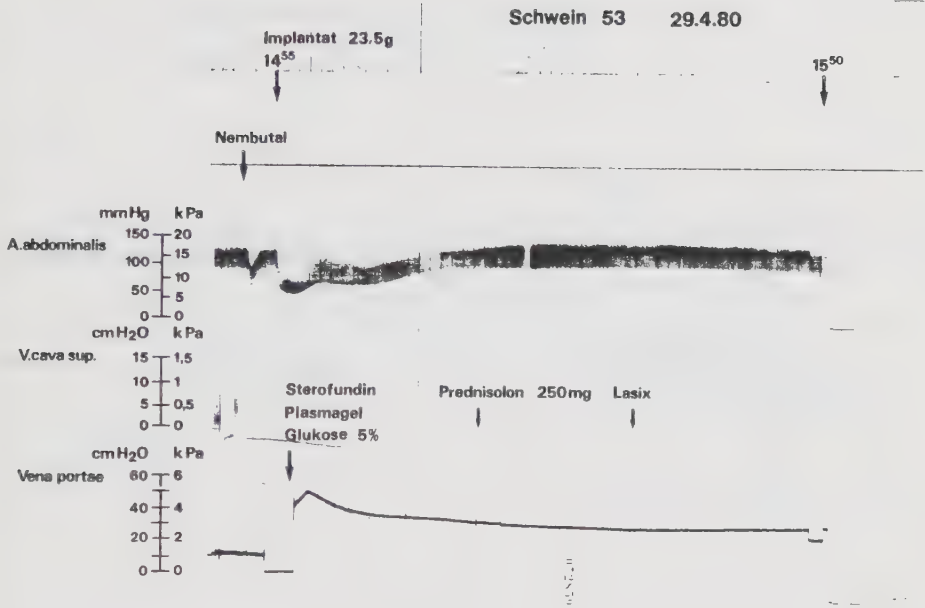
Langzeituntersuchungen des portosystemischen Druckes ergaben, daß nach 50 Tagen (S 33, 34, 35, 37) und 150 Tagen (S 30) keinerlei Hinweis auf eine portale Hypertension bestand. Der normale Pfortaderdruck beim Schwein beträgt 8 ± 2 cm H₂O. Der Mittelwert der kontrollierten Tiere betrug 13 ± 4 cm H₂O. Druckmessungen ergaben einen Druck der Vena portae von 6 bzw. 7 cm H₂O. Auch makroskopisch wurden bei Kontrolluntersuchungen keinerlei Zeichen einer Hypertension im portosystemischen Bereich beobachtet.

Abbildung - 21 - :

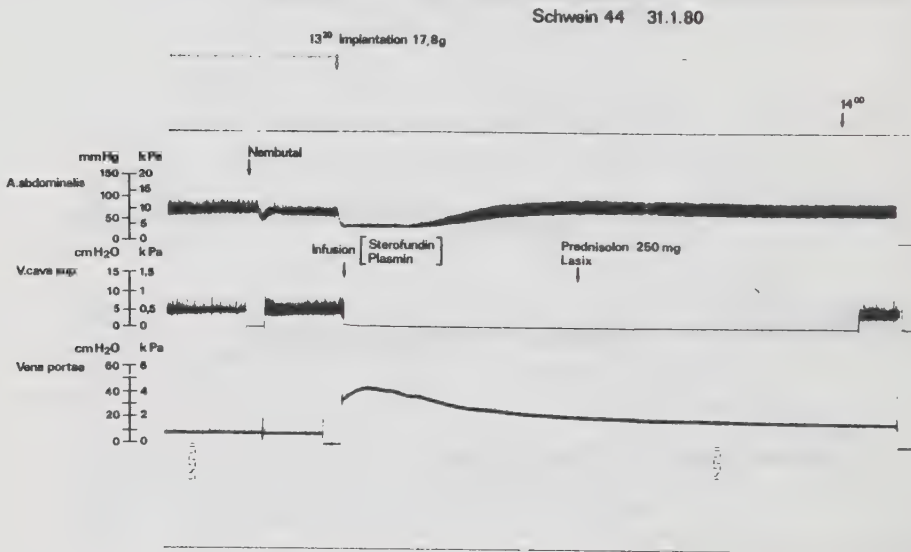
Originalkurven von hämodynamischen Druckmessungen während und nach intraportaler Pankreasfragment-Transplantation



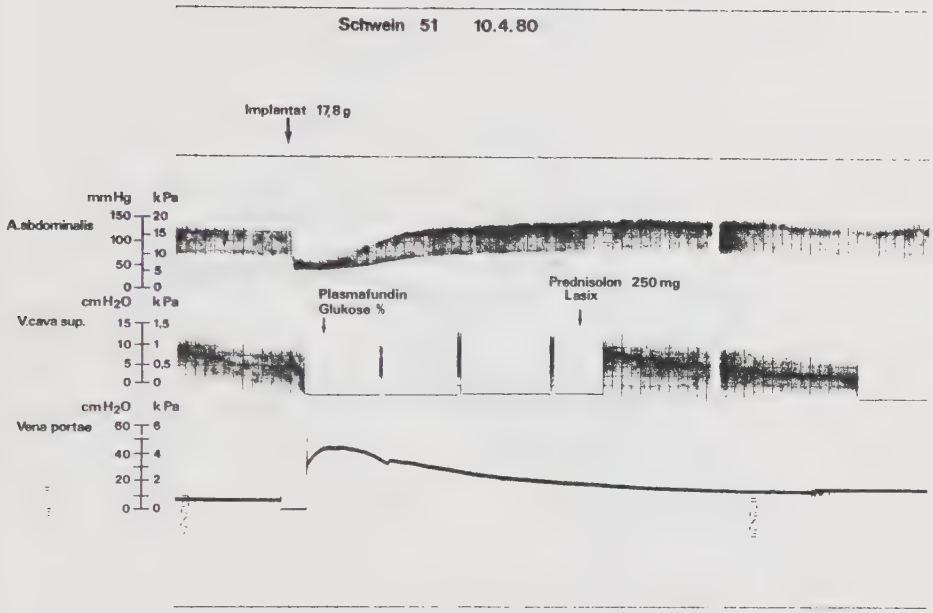
- a) Bei einem Implantatgewicht von 20,2 g steigt der Pfortaderdruck auf 45 cm H₂O (5 kPa) an und ist nach 125 Minuten wieder auf 20 cm H₂O (2 kPa) abgefallen. Parallel dazu kommt es zu einer vorübergehenden arteriellen Hypotension.



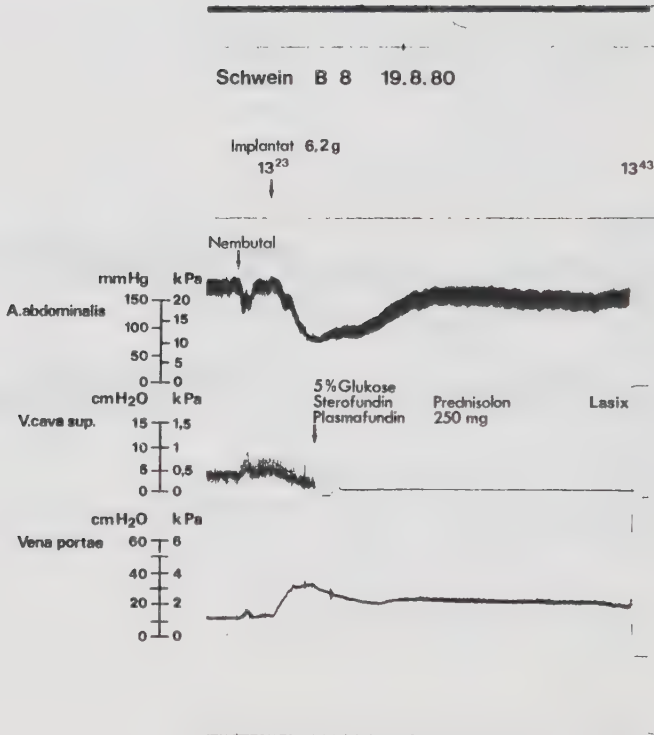
- b) Das Implantatgewicht beträgt 23,5 g, massiver Anstieg des Pfortaderdruckes um 40 cm H₂O (4 kPa) verbunden mit einer arteriellen Hypotension. Auch der Druckwert nach 55 Minuten ist mit 40 cm H₂O (4 kPa) noch deutlich erhöht, was auf eine unvollständige Rekanalisation der peripheren intrahepatischen Pfortaderäste schließen läßt.



- c) Anstieg des Pfortaderdruckes um 30 cm H₂O (3 kPa) bei einem Implantatgewicht von 17,8 g, nach 40 Minuten ist der Druck noch um 10 cm H₂O (1 kPa) gegenüber dem Ausgangsdruck erhöht.

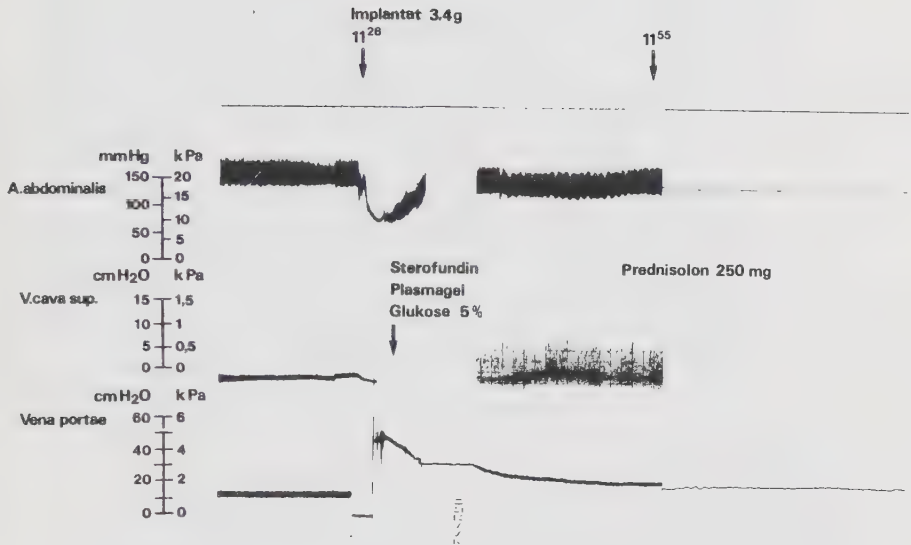


- d) Identisches Implantatgewicht von 17,8 g, Anstieg des Pfortaderdruckes um 36 cm H₂O (3,6 kPa), gegen Ende der Messung ist der Druck noch um 11 cm H₂O (1,1 kPa) gegenüber dem Ausgangsdruck erhöht, was eine weitgehende Rekanalisation des intrahepatischen portalen Gefäßbettes anzeigt.



- e) Bei einem geringen Implantatgewebe von 6,2 g kommt es zu einem portalen Druckanstieg um 19 cm H₂O (1,9 kPa), begleitet von einer recht massiven arteriellen Hypotension. Bereits nach 20 Minuten ist der Druck nur noch um 6 cm H₂O (0,6 kPa) erhöht, was auf eine gute Rekanalisation der portalen Gefäße hindeutet.

Schwein B 6 16.9.80



- f) Für das geringe Implantatgewicht von 3,4 g kommt es hier zu einem recht starken portalen Druckanstieg um 36 cm H₂O (3,6 kPa), der sich aber bereits nach 27 Minuten als Zeichen einer guten Rekanalisation um 29 cm H₂O (2,9 kPa) verringert hat und somit nur noch geringfügig erhöht ist.

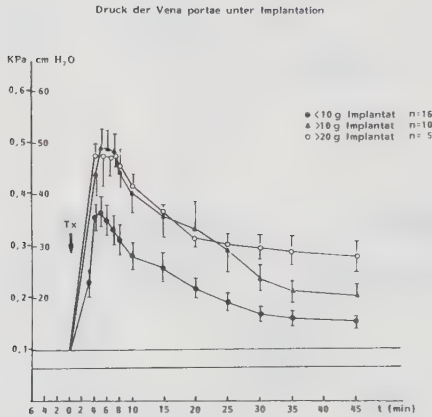


Abbildung - 22 - :

Erheblicher Druckanstieg ca. 6 Minuten nach Implantation. Es zeigt sich eine Abhängigkeit von Implantatmenge und Höhe des Druckanstieges. Eine zeitliche Abhängigkeit von Implantatmenge und Druckabfall läßt sich nicht beobachten. Je geringer die Implantatmenge, desto niedriger sind die Drucke nach 45 Minuten (Tabelle I).



Abbildung - 23 - :

Blutstauung in den Gefäßarkaden des Dünndarmes und Hyperämie der Milz als Zeichen der portalen Hypertension, Registrierung des Pfortaderdruckes über den zur Gewebeerkrankung durch eine Mesenterialvene in die Vena portae vorgeschobenen Katheter.

5.4.2. ARTERIELLER DRUCK

Simultan zum Anstieg des intraportalen Druckes kommt es zu massiver Abnahme des arteriellen Mitteldruckes. Nur mit entsprechender Volumenzugabe (Kochsalzlösung, Glukoselösung, Plasmaexpander) kann der arterielle Druckabfall abgefangen und ein ausreichender arterieller Mitteldruck wieder aufgebaut werden.

Untersuchungen unserer Klinik von WALDSCHMIDT (35) zeigen, daß eine Drosselung des hepatozentralen Flows einen Abfall des arteriellen Mitteldruckes bewirkt. Demzufolge ist der massive arterielle Druckabfall unter intraportaler Implantation, der sowohl im Tierversuch als auch während der klinischen Anwendung auftritt, darauf zurückzuführen, daß das ins Splanchnicusgebiet einströmende Blut auf Grund der temporären Pfortaderblockade die Leber nicht passieren kann und sich wie "Volumenmangel" auswirkt (28, 64, 93).

Druck der Aorta abdominalis unter Implantation (n 13)

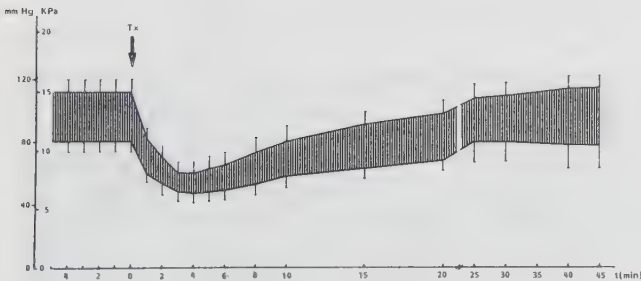


Abbildung - 24 - :

Der arterielle Mitteldruck fällt aufgrund der Pfortaderembolisierung unmittelbar nach Implantation ab, kann aber durch entsprechende Volumengabe abgefangen werden (Tabelle II).

Mit der raschen Rekanalisation stabilisieren sich die peripheren Kreislaufverhältnisse. Die infundierte Flüssigkeit wird postoperativ durch Furosemid (Lasix^R) ausgeschwemmt, um eine Volumenbelastung der sehr empfindlichen Tiere zu vermeiden (Abbildung - 24 -).

5.5. HISTOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

Die ersten histologischen Untersuchungen über die Entwicklung der Inselzellen nach Transplantation in ein anderes Gewebe machten 1952 BROWNING und RESNICK, als sie bei Mäusen allogenenes Pankreasgewebe in die vordere Augenkammer verpflanzten (11).

Die Implantation von Pankreasfragmenten in die Pfortader bedeutet eine Embolisierung des intrahepatischen Pfortaderbettes durch den Gewebsbrei. Die Fragmente werden - wie unsere angiographischen Kontrollen zeigen - in die Pfortaderäste eingeschwemmt und bleiben hier in den peripheren interlobulären Ästen der Pfortader hängen (9, 21). Die intakte morphologische Struktur der implantierten B-Zellen im Wirtsorgan ist Voraussetzung für die Insulinproduktion und -freisetzung und damit für den Transplantationserfolg.

Die Funktionstüchtigkeit der Inseln kann durch Aldehyd-Fuchsin-Färbung nach GOMORY demonstriert werden (26).

Die B-Zellen nehmen unter Aldehyd-Fuchsin eine typische Blaufärbung an, die als morphologisches Substrat der funktionstüchtigen Zelle gelten (79). Auch wurde von anderen Arbeitsgruppen der direkte Nachweis von Insulin durch Immunfluoreszenz nachgewiesen (9, 17, 21, 54).

Primär werden die Inselzellkomplexe durch Diffusion ernährt, bis die Neovaskularisation bis zum 11. Tage abgeschlossen ist (9, 21). Die intravasale Implantation ist gerade deshalb zu privilegieren, da sich Implantat in unmittelbarem Kontakt zum Versorgungsmedium befindet. In der direkten postoperativen Phase können noch exokrine Zellen durch PTAH-Färbung (Cymogen-Körnchen nehmen eine dunkelblaue Färbung an) nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Fibrose, Sklerose und Atrophie des exkretorischen Gewebes,

welches nach 3 Wochen nicht mehr nachgewiesen werden kann
(Abbildung - 25 -).

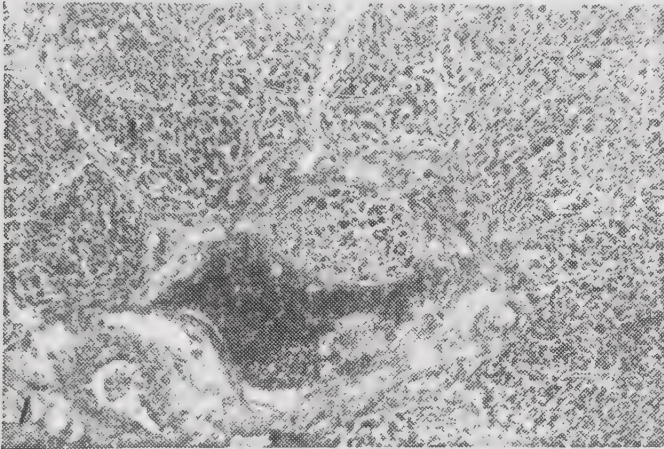
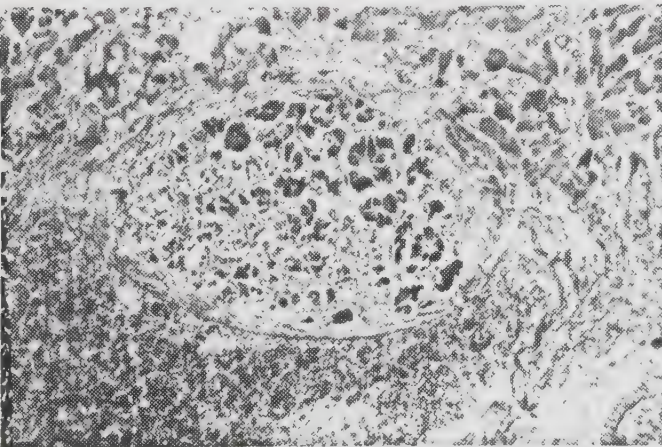


Abbildung - 25 - :

Schweineleber 5 Monate nach portaler Injektion von fraktioniertem autologen Pankreasgewebe.

- a) Größeres Gefäß des intrahepatischen Pfortadersystems mit bereits in die Wand eingewachsenem inselzellhaltigen Gewebethrombus.
AF-Färbung, Original-Vergrößerung x 16.



- b) Die Aldehyd-Fuchsin-Färbung zeigt die intracelluläre Granula, die als Vorstufe des Insulins anzusehen sind und damit die Funktionstüchtigkeit der β -Zellen beweisen. AF-Färbung, Original-Vergrößerung x 40.

Die Implantation von isolierten Inselzellen hinterläßt in der Leber keinerlei Schädigung (1, 27, 32). Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen nach intraportaler Fragmentimplantation zeigen, daß das Leberparenchym intakt bleibt. Diese Beobachtung stimmt mit der anderer Autoren überein (27, 37, 42). Die Befürchtung, daß die größeren und gröberen Pankreasfragmente eine Parenchymschädigung produzieren könnten, kann also nicht bestätigt werden. Nach unseren Untersuchungen hat sich auch im Langzeitversuch (600 Tage post implantationem) in keinem der Präparate ein Anhalt für eine Schädigung bzw. Verfettung des Leberparenchyms ergeben (27).

6. DISKUSSION

Ein Diabetes mellitus ist bei Nagetieren (Maus, Ratte, Hamster, Kaninchen) durch die speziellen B-Zell-toxischen Substanzen Streptozotocin und Alloxan zu induzieren (17, 60, 79). Vorteil ist das Weiterbestehen der exokrinen Sekretion. Bei Mäusen wurde weiterhin ein viral induzierter Diabetes (33) bzw. ein spontan auftretender Diabetes als Versuchsmodell zu Inselzelltransplantationen verwendet (76).

Bei Großtieren ergibt ein durch Alloxan oder Streptozotocin induzierter Diabetes (55, 83) mit oder ohne partielle Pankreatektomie eine komplizierte Versuchsanordnung, ist wenig zuverlässig und verhindert eine genaue Aussage über den Transplantationserfolg. Lediglich die totale Pankreatektomie stellt ein zuverlässiges Modell für die Erzeugung eines Diabetes mellitus sowohl im autologen als auch im allogenen Transplantationssystem dar (37, 39, 40, 41, 67, 70, 86, 100, 101). Der Nachteil besteht in der zusätzlichen exokrinen Insuffizienz.

Die erste erfolgreiche Pankreatektomie beim Schwein glückte MINKOWSKI 1883 (68). Aus operationstechnischen Gründen mußte er jedoch den Pankreasanteil, der hinter der V. portae gelegen ist, zurücklassen. Dadurch konnte nur ein mittelschwerer Diabetes erzielt werden (58, 69).

Die totale Pankreatektomie beim Schwein (45, 67, 100, 101) ist, wie beim Hund (17, 37, 42, 67, 70) mit dem Leben nicht vereinbar. Pankreatektomierte Tiere wurden bereits nach 24 Stunden hyperglykämisch. Am zweiten und dritten Tag kam es zu einem weiteren Anstieg der Blutzuckerwerte. Nach 4 Tagen stieg der Blutzucker auf über 25 mmol/l an, gleichzeitig kam es zu einem Abfall des Insulinspiegels, der in den darauffolgenden Tagen kaum noch meßbar war. Unter intravenösem Glukose-Toleranztest und unter dem Tolbutamidtest kam es praktisch zu keiner Veränderung der exzessiv hohen Glukosewerte. Dies war für den funktionslosen apankreatischen Status der Tiere beweisend. Der Blutzuckerspiegel blieb bis zum Tode maximal erhöht.

Alle pankreatektomierten Schweine starben zwischen dem 4. und 27. Tag

nach totaler Pankreatektomie, entsprechend einer mittleren Überlebenszeit von $9,6 \pm 6,9$ Tagen.

Die apankreatischen Tiere hatten einen sehr geringen oder nicht mehr nachweisbaren Insulinspiegel (100).

LAMPE beobachtete beim Hausschwein eine mittlere Überlebenszeit von 14 Tagen (45, 58).

Die Todesursache war - wie bei anderen Autoren - Nahrungsverweigerung bzw. Exsikkose bei einer Gewichtsabnahme mit Diarrhoen; die Tiere verstarben jedoch nicht im Koma (45).

Auch Hunde überleben eine totale Pankreatektomie nicht und versterben 12 ± 5 Tage nach Entfernung des Pankreas (17, 37, 41, 67).

Der Erfolg der Pankreasfragmenttransplantation ist abhängig

1. vom präoperativen endokrinen Status
2. von der Aufbereitungsmethode
3. vom Implantationsort und
4. von der Implantatmenge.

Als geeignetes Implantatlager ist jenes anzusehen, in welchem mit der geringsten Anzahl von Inselzellen eine Normalisierung des Kohlenhydratstoffwechsels erzielt werden kann.

Im Verlauf multizentrischer tierexperimenteller Untersuchungen wurden verschiedene Implantatlager für die Inselzell- bzw. Fragmenttransplantation überprüft:

Es wurde in die Peritonealhöhle (3, 9, 35, 39, 45, 85), die Subcutis (9, 35, 39), in Muskeltaschen (9, 81) und in die vordere Augenkammer (9, 11, 34) implantiert. Weiterhin wurden die Nierenkapsel (9, 53) und der Hoden (9, 34) als Implantationsort erprobt sowie die intrahepatische intraparenchymatöse Implantation (9, 20) und die systemische Injektion untersucht. Das Omentum majus wurde ebenfalls als Implantationsort getestet (23).

In der Mehrzahl kam es aber bei diesen Lokalisationen - auch bei einer großen Inselzellmenge - zu keiner adäquaten Einstellung der hyperglykämischen Stoffwechsellage.

Grundsätzlich haben sich als erfolgreichste und häufigste Implantationsorte herauskristallisiert:

1. Intraportale Implantation (9, 16, 17, 24, 27, 32, 35, 37, 40, 75, 90, 91, 96, 98, 99, 101).
2. Intralienale Implantation (9, 37, 42, 70, 71, 84, 90)

EISEMANN transplantierte 1955 Nebennierenrindengewebe in den intrahepatischen portalen Kreislauf (19).

Das Problem der intrahepatischen, portalen Implantation ist der sich durch die Blockade und die intrahepatische Thrombosierung entwickelnde intraportale Druckanstieg. Dem ist nach unserer Meinung sowohl im Tierversuch als auch in der klinischen Anwendung zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden.

Die intraportale Implantation von isolierten Inselzellen führt bei Nagetieren zu keinem Anstieg des portosystemischen Druckes (1).

Über die Aufnahmekapazität des intrahepatischen Pfortaderstromgebietes für Pankreasfragmente und isolierte Inselzellen in der klinischen Anwendung liegen bislang kaum Mitteilungen vor (16, 28, 64, 87, 92, 93).

Im Gegensatz zu der Implantation von isolierten Inselzellen wird bei der Implantation von Fragmenten ein größeres Volumen benötigt, um eine ausreichende Anzahl von Inselzellen zu transplantieren.

Zu große Implantatmengen führen aber, wie wir zeigen konnten, zur Thrombosierung des intrahepatischen Pfortaderstromgebietes mit konsekutiver Folge einer irreversiblen portalen Hypertension.

MIRKOVITCH zeigte, daß es bei Hunden ausreicht, nur den Korpus- und Schwanzbereich zur Transplantation aufzubereiten, da sich hier die meisten Inselzellkomplexe befinden (77). Damit konnte eine Normalisierung des Glukosestoffwechsels erzielt werden (14, 28, 37, 40, 41, 42, 55) und die Implantatmenge begrenzt werden.

Trotzdem kommt es grundsätzlich sowohl im Tierversuch an Hunden (28, 37, 55, 64) als auch bei der intraportalen Implantation beim Menschen zur portalen Hypertension (28, 64, 96).

So mußte MATAS bei Hunden die Infusion von Pankreasfragmenten abbrechen, um eine sich anbahnende irreversible portale Hypertension zu verhindern. Dabei wurden Maximalanstiege bis zu 60 cm H₂O beobachtet (63).

Druckmessungen von CAMERON (64) bei Patienten unter intraportaler Implantation ergaben ebenfalls nicht zu verantwortende Druckanstiege, die zum Abbruch der Gewebeatfusion zwangen. Ebenso wurde eine akute Thrombosierung mit portaler Hypertension bei Menschen beobachtet, die die Anlage eines mesenterico-cavalen Shunts not-

wendig machte. Der Patient verstarb postoperativ an Nierenversagen (64, 96).

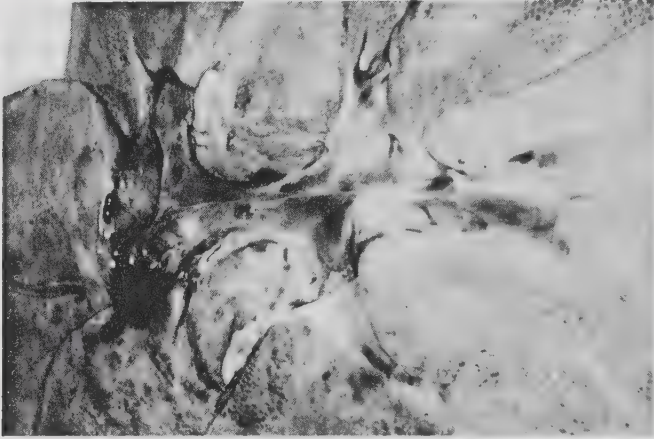


Abbildung - 26 - :

Das Sektionspräparat zeigt einen unter der Implantation entstandenen Thrombus in der aufgeschnittenen V. portae. Die Thrombosierung führt zum vollständigen Verschuß des Pfortader-netzes, eine Rekanalisation fand nicht statt. Das Tier verstarb 8 Stunden nach der Operation.

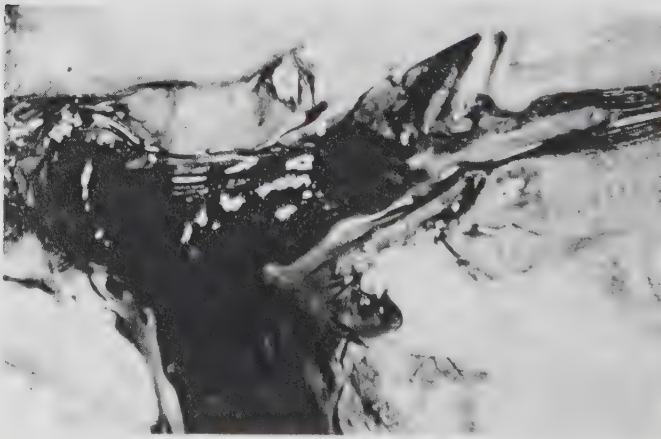


Abbildung - 27 - :

Thrombus in der V. portae bei S 48, der durch zu langes Verweilen des intraportalen Katheters induziert wurde.

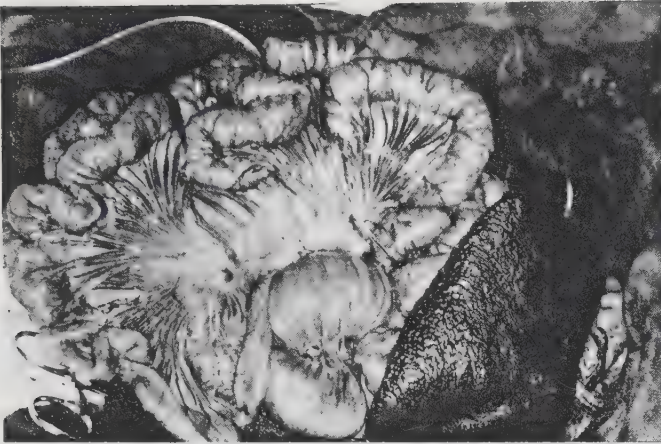


Abbildung - 28 - :

Gestaute V. lienalis verbunden mit Hyperämie der Milz als Zeichen des Pfortaderhochdruckes.



Abbildung - 29 - :

Portokavale Anastomose zur Senkung der massiven portalen Hypertension bei S 48.

Der höchste von uns bei Minipigs gemessene Druckanstieg betrug 64 cm H₂O, der aber bei diesem Tier wieder in einen tolerablen Bereich (24 cm H₂O) am Ende der Druckmessung fiel.

Als weitere Komplikationen wurden Verbrauchskoagulopathien beobachtet (28, 32, 64, 75). Der Zusatz von Heparin und Aprotinin (Trasylol^R) zum Transplantat kann beim Menschen sowohl einer Drucksteigerung entgegenwirken, als auch die Entstehung einer Verbrauchskoagulopathie verhindern (32, 66, 75). Aus diesem Grunde wurde auch von uns obligatorisch dem Implantat Heparin und Aprotinin zugesetzt.

Im postoperativen Verlauf kommt es im Regelfall zu einer Normalisierung der Druckwerte (16, 28, 37, 42, 56, 64, 75, 92, 93, 101). Der während der Implantation angestiegene Pfortaderdruck nimmt in der Regel innerhalb von 60 Minuten ab. Kontrollen bis zu 4 Monaten nach Implantation (32, 42, 101) ergaben keinen Hinweis auf eine sistierende portale Hypertension. Auch unsere Langzeituntersuchung (bis zu 2 Jahren) zeigte keinerlei Hinweise auf eine bleibende Druckerhöhung im portosystemischen Stromgebiet. Bei der Relaparotomie und gleichzeitig durchgeführten Druckmessung fanden sich makroskopisch eine normale Leber und keine Stauungszeichen im Intestinum.

Bei Hunden wurde nach intraportaler Implantation eine Erhöhung der Transaminasen bis zur 4. postoperativen Woche gemessen (37, 42). Scheinoperierte Tiere wurden aber bei diesen Versuchsserien nicht mitkontrolliert. Die makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen stehen im Widerspruch zu den laborchemischen Untersuchungen dieser Autoren, da histologisch keine Parenchymschädigung dokumentiert wurde. KRETSCHMER führte die Verschlechterung der Leberfunktion auf die Injektion von größeren Gewebemengen zurück (42).

Die chronisch-rezidivierende Pankreatitis (CRP) äthylischer Genese nimmt weltweit zu. Nach Drainageoperation traten gehäuft Rezidive auf. Die Erkenntnis, daß nur Resektionsverfahren die Patienten von ihren therapierefraktären Schmerzen befreien, führte dazu, daß immer radikalere Resektionsverfahren bis hin zur totalen Pankreatektomie bevorzugt werden, die aber obligatorisch

wegen des Verlustes des endokrinen Zellpotentials zum Diabetes mellitus führen.

Die Möglichkeit durch autogene Inselzelltransplantation die endokrine Funktion zu erhalten, hat in diesem Zusammenhang immens an Bedeutung gewonnen. In den letzten 3 Jahren wurden 62 Patienten einer autogenen Inselzelltransplantation zugeführt. Die Hälfte der Patienten wurde post transplantationem insulinunabhängig. (9, 16, 17, 28, 75, 88, 91, 92, 93, 98, 99).

Zur Inselzellaufbereitung wurde am häufigsten die Methode von MIRKOVITCH und CAMPICHE (70) eingesetzt, die am Pankreas des gesunden Hundes erprobt worden war und sich bewährt hatte (14, 36, 41, 42, 70, 99).

Auch andere Autoren verwendeten zur Aufbereitung im Tierversuch gesundes Pankreasgewebe und konnten so eine hohe Erfolgsrate erzielen.

Bei 60 bis 80% der operierten Tiere konnte durch eine intralienale und intraportale Implantation von Pankreasfragmenten eine Normoglykämie erzielt werden (14, 28, 36, 41, 42, 70, 90).

Bei der chronisch rezidivierenden Pankreatitis liegen jedoch völlig andere morphologische Verhältnisse vor. Um die Situation zu simulieren, die sich dem Kliniker bei Patienten mit chronischer rezidivierender Pankreatitis darstellt, wurde im Tierversuch durch Gangokklusion das pathologisch-anatomische Substrat einer Fibrosklerose der Drüse erzeugt.

GRODSINSKY (28) simulierte beim Hund eine CRP, indem er eine Gangligatur vornahm. 23 Wochen nach Ligatur wurde durch die Bestimmung der Glukoseassimilation und der K-Werte keine Beeinträchtigung der endokrinen Funktion aufgedeckt. Auch unsere Stoffwechseluntersuchungen nach Okklusion vor Transplantation (8 Wochen) zeigen bei Berechnung der K-Werte keinen signifikanten Unterschied zum Normwert.

MEHIGAN (65) registrierte 6 Wochen nach Pankreasgangligatur bei Hunden einen signifikanten Abfall des K-Wertes von $2,9 \pm 0,2$ auf $2,4 \pm 0,1$, jedoch lag der Wert mit $2,4 \pm 0,1$ innerhalb des Normbereiches.

Damit ist die Ausgangslage für die Transplantation ungünstiger,

da es - ähnlich wie bei der CRP - zu einer Reduktion des Inselzellpotentials gekommen ist. Dies entging MEHIGAN und CAMERON, da sie keine Insulinuntersuchung und B-Zell-Stimulation vorgenommen hatten (28, 65).

CAMERON erreichte in einer Gruppe von 12 gangliierten Hunden lediglich bei einem Tier eine Normoglykämie, während er mit derselben Aufbereitungstechnik bei 23 von 26 Hunden, bei denen er das gesunde Pankreas transplantierte, eine Normoglykämie erzielen konnte (14).

Auch die Modifikation der Aufbereitungstechnik (Änderung der Kollagenasedigestion, der Einwirkdauer oder beider Faktoren zusammen) ergab keine Verbesserung der Ausbeute an Inselzellen und damit des Transplantationsergebnisses (66).

Von uns wurde bei 15 Schweinen die Implantation von fibrosiertem Pankreasgewebe vorgenommen. 2 Tiere überlebten mehr als 200 Tage, wobei sich im Vergleich zu Tieren mit Implantat aus gesundem Pankreasgewebe eine weiter verminderte Insulinausschüttung und herabgesetzte Glukoseverwertung entwickelte.

Mögliche Ursachen des Mißerfolges bei der Implantation von Fragmenten aus fibrosiertem Pankreasgewebe sind darin zu suchen, daß die Inselzellgesamtzahl beim fibrosklerotischen Pankreas abgenommen hat - die Auswertung der Funktionsuntersuchung weist ebenfalls darauf hin. Weiterhin ist das endokrine Gewebe - auch nach Implantation - von Bindegewebe umgeben. Deshalb setzt die Revaskularisation später ein, bis dahin können die Inselzellen bereits ischämisch geschädigt sein.

Zusätzlich werden bei der Aufbereitung der fibrosklerotischen Drüse - ebenso wie bei der Aufbereitung des gesunden Pankreas - eine große Anzahl von Inselzellen zerstört.

Alle genannten Gründe müssen zwangsläufig zu einem schlechteren Transplantationsergebnis führen.

Die Resultate nach autogener Inselzelltransplantation am Menschen sind ermutigender. Die Hälfte der Patienten wurde insulinunabhängig. Der Grund dafür, daß noch immer 50% insulinabhängig bleiben, liegt darin, daß beim Menschen eine autogene Inselzelltransplantation nur bei der chronisch-rezidivierenden Pankreatitis vorgenommen

wird, d. h., wenn das Pankreas schon stark fibrosklerotisch verändert ist.

7. ZUSAMMENFASSENDE BEURTEILUNG

Der iatrogene Diabetes nach subtotaler bzw. totaler Pankreatektomie, der durch die Unterbrechung der entero-insulinären Achse außerordentlich insulinempfindlich ist, bewirkt die hohe Spätleatalität infolge Hypoglykämie, insbesondere beim schwer zu führenden Alkoholiker. Die Einstellung des pancreo-priven Diabetes nach Pankreatektomie ist schwierig, da nicht nur die endokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse entfällt, sondern auch die der für das Zusammenspiel der gastrointestinalen Hormone wichtigen Antrum und Duodenum.

Versuche, durch einen biologischen Ersatz der kranken Bauchspeicheldrüse einen Diabetes mellitus zu heilen, reichen bis zur Jahrhundertwende zurück.

Den Anstoß für eine neue Entwicklung gab die Entdeckung, daß sich die Langerhans'schen Inseln durch Kollagenase relativ leicht aus dem endokrinen Gewebe herauslösen lassen (MOSKALEWSKI (73)).

Die auf diese Weise isolierten Inseln sezernierten nicht nur in vitro Insulin, sondern zeigten auch heterotop nach Verpflanzung Wachstum und Funktion.

Als Idealvorstellung sollten dabei isolierte, d. h. von exokrinem Gewebe gereinigte Inselzellen transplantiert werden.

Die mechanische und fermentative Aufbereitung führte aber zu einem zu großen Verlust von endokrinem Zellpotential, so daß mehrere Bauchspeicheldrüsen aufbereitet werden mußten, um eine genügende Anzahl von Inselzellen zu isolieren.

Untersuchungen an Tieren - hier vor allem an Nagern - zeigten, daß das doch teilweise mittransplantierte exokrine Gewebe keine schädigende Einwirkung auf die Implantatlager ausübte. MIRKOVITCH und CAMPICHE, zwei Schweizer Chirurgen, demonstrierten 1976 mit der Transplantation von Pankreasfragmenten an Hunden, daß aus einem einzigen Pankreas genügend Inselzellen gewonnen werden können, um eine Normalisierung der Glukoseassimilation zu erzielen, wenn auch die Separierung von endokrinem und exokrinem Gewebe nicht vorgenommen wird (70).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Aufbereitung eines volumenreichen Pankreas technisch mit Hilfe eines Schneidegerätes und der unverzichtbaren Kollagenasedigestion möglich ist. Dies gilt auch für das fibrosierte Pankreasgewebe.

Bei Nagetieren führt die intraportale Implantation von isolierten Inselzellen zu keinem Anstieg des portosystemischen Druckes. Im Gegensatz zu der Implantation von isolierten Inselzellen wird bei der Implantation von Fragmenten ein größeres Volumen benötigt, um eine ausreichende Anzahl von Inselzellen zu transplantieren.

Zur intraportalen Implantation wurde das aufbereitete Gewebe nach totaler Pankreatektomie über einen Mesenterialvenenkatheter innerhalb von 2 bis 5 Minuten unter ständiger Lösung mit Heparin-Kochsalzlösung in das intrahepatische Pfortaderbett eingeschwemmt.

Bei 24 Tieren wurden Pankreasfragmente implantiert, die aus einem gesunden Pankreas hergestellt worden waren.

Bei weiteren 15 Tieren erfolgte die Implantation von Fragmenten, die aus einem fibrotisch, vorher okkludiertem Pankreas gewonnen wurden.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen Druckanstieg und implantierter Menge. Bei bis zu 10 g implantiertem Material stieg der Druck im Durchschnitt auf 35 ± 4 cm H₂O an. Erhöht sich die implantierte Menge bis zu 20 g, ist ein deutlich höherer Druck zu registrieren, 40 ± 4 cm H₂O. Bei Implantatmengen über 20 g ist der Druckabfall nach 40 Minuten am geringsten.

Gleichzeitig kommt es zu einem massiven Abfall des arteriellen Druckes, der sich unter Volumenssubstitution nach 45 Minuten stabilisiert. Die Rekanalisation des intrahepatischen Pfortaderbettes beginnt nach ca. 1 Stunde. Das Problem der intrahepatischen portalen Implantation ist der sich durch die Blockade und intrahepatische Thrombosierung entwickelnde intraportale Druckanstieg. Zu große Implantatmengen führen aber - wie wir zeigen konnten - zur Thrombosierung des intrahepatischen Pfortaderstromgebietes mit konsekutiver Folge einer irreversiblen portalen Hypertension, die sich bei 4 Tieren einstellte.

Wurden Pankreasfragmente implantiert, die aus fibrosiertem Pankreas gewonnen wurden, so war einerseits das Volumen kleiner, anderer-

seits wurde das fibrosierte Pankreas bei allen Tieren gut toleriert.

Eine schädigende Wirkung auf das Leberparenchym durch das Implantat selbst konnte durch laborchemische und histologische Untersuchungen ausgeschlossen werden.

Durch die endokrinen Untersuchungen nach intraportalen Implantation von Fragmenten aus gesundem Pankreas läßt sich eine positive Beeinflussung der Stoffwechsellage durch die implantierten Inselzellen beobachten. Bei 2/3 der Tiere zeigt sich eine ausreichende Glukoseverwertung und Insulinausschüttung unter Glukosebelastung. Die endokrinen Untersuchungen nach Transplantation von Fragmenten aus fibrosiertem Pankreas zeigen deutlich schlechtere Ergebnisse hinsichtlich der Glukoseverwertung und der Insulinausschüttung. Die Tiere können aber mit dieser Stoffwechsellage 400 Tage überleben, wobei total pankreatektomierte Tiere innerhalb von 14 Tagen verstarben.

Das Verfahren der intraportalen Implantation stellt u. E. heute eine Methode dar, endokrines Gewebe und damit die wichtigste Partialfunktion des Pankreas zu erhalten, wenn auch die Gefahren der Implantation die portale Hypertension infolge Thrombosierung des intrahepatischen Pfortaderbettes durch Begrenzung der Implantatmenge vermieden und die Entstehung einer Verbrauchskoagulopathie verhindert wird.

Die Perspektiven bestehen

1. in der Wahl des optimalen Implantationsortes, zur Zeit Leber und Milz, wenn auch in der Zukunft geeignetere Implantationsorte gefunden werden mögen;
 2. in der Verbesserung der Pankreasfragmentaufbereitung und
 3. in der Beherrschung immunologischer Abstoßungsreaktionen.
- Falls letzteres gelänge, wäre es möglich, verschiedene Spendergewebe zu verwenden, was wiederum zur Einrichtung einer Inselbank führen könnte.

8. ZUSAMMENFASSUNG

In einer tierexperimentellen Studie an Zwergschweinen wurde an der Chirurgischen Klinik der FU Berlin im Klinikum Steglitz nach totaler Pankreatektomie das Pankreasgewebe durch eine mechanische Zerkleinerung und Kollagenasedigestion zu Pankreasfragmenten aufbereitet und intraportal reimplantiert.

Bei 24 Tieren wurde das autologe Implantat in die V. portae eingeschwenkt und die Implantation röntgenologisch und hämodynamisch überwacht. Als Komplikation ergab sich die portale Hypertension und Thrombose des intrahepatischen Pfortaderstromgebietes. Unter Implantation kommt es weiterhin zu einem drastischen Abfall des systemischen Blutdruckes. Eine Leberparenchymschädigung konnte histologisch und laborchemisch nicht nachgewiesen werden.

Um eine Fibrosklerose des Pankreas - wie sie sich auch bei der CRP findet - zu erzeugen, wurde bei 23 Tieren eine Gangokklusion durchgeführt. Bei 15 Tieren wurden die Fragmente der fibrosklerotischen Drüse intraportal implantiert.

Die Komplikationsrate war deutlich niedriger, was auf die verminderte Transplantatmenge - fibrosiertes Pankreas - zurückzuführen ist. Die endokrinologischen Untersuchungen zeigten im Verhältnis zur Implantation von gesundem Gewebe ein schlechteres Ergebnis, was an einer Verminderung der Glukosetoleranz und an einer signifikanten Senkung des K-Wertes erkennbar war. Auch die Insulinausschüttung war bei den Tieren vermindert.

Die histologische Untersuchung zeigt, daß die Implantate in den Pfortaderästen hängenbleiben und dort wandständig organisiert werden oder sie werden im direkten Kontakt zum Leberparenchym integriert. Auch 600 Tage nach Implantation sind histologisch funktionstüchtige Inselzellen nachweisbar, wenn auch die sie umgebende Fibrose zugenommen hat.

Aufgrund unserer Untersuchungen kann festgestellt werden, daß die autologe und allogene Inselzelltransplantation heute eine Möglichkeit darstellt, die endokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse zu ersetzen und zu erhalten, wenn die Gefahren der Implantation - portale Hypertension infolge Thrombosierung des intrahepatischen

Pfortaderbettes - durch Begrenzung der Implantatmenge vermieden und die Entstehung einer Verbrauchskoagulopathie verhindert wird.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. AMAMOO, D.G., WOODS, J.E., HOLLEY, K.E.:
Effect of Intrahepatically Implanted Islets of Langerhans
on Hepatic Function in the Rat.
Mayo Clin Proc 50:416 (1975)
2. BALLINGER, W.F., LACY, P.E.:
Transplantation of intact pancreatic islets in rats.
Surgery 72:175 (1972)
3. BALLINGER, W.F., LACY, P.E.:
Effect of transplantation site on the results of
pancreatic islets isografts in diabetic rats.
Diabetologia 9:486 (1973)
4. BANTING, F.G., BEST, C.H.:
The internal secretion of the pancreas.
J. Lab Clin Med 7:251 (1922)
5. BECKER, M., BEGLINGER, R., STAUFFER, U.G.:
Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier.
2. Mitteilung: Blutbild, Serumelektrolyte, Wasserstoff-
konzentration und Blutgase.
Res Exp Med 167:185 (1976)
6. BEGLINGER, R., BECKER, M., EGGENBERGER, E., LOMBARD, C.:
Das Göttinger Miniaturschwein als Versuchstier.
1. Mitteilung: Literaturübersicht, Zucht und Haltung,
Kreislaufparameter.
Res Exp Med 165:251 (1975)
7. BERGSTRAND, J.:
Splenoportographie. In: H.L. Abrams (Ed): Angiography.
Vol. II. Little, Brown and Co. Boston (1977)
8. BOTTIN, J.:
Transplantation du pancreas sur la circulation carotido-
jugulaire chez le chien.
C R Soc Biol (Paris) 121:872 (1936)
9. BRETZEL, R.G., FEDERLIN, K.:
Inselzelltransplantation beim Diabetiker - Ziel in Sicht?
Klinikerzt 11:34 (1982)

10. BROOKS, J. R., GIFFORD, G.H.:
Pancreatic Homotransplantation.
Transplant Bull 6:100 (1958)
11. BROWNING, H., RESNICK, P.:
Homologous and heterologous transplantation of pancreatic
tissue in normal and diabetic mice.
Yale J Biol Med 24:141 (1952)
12. BUITRAGO, A., GYLFE, E., HELLMANN, B., IDAHL, L.-A.,
JOHANSSON, M.:
Function of microdissected islets cultured in a chemically
defined medium. I. Insulin content and release.
Diabeteologia 11:535 (1975)
13. BUSTARD, L.K., HORSTMAN, V.G., ENGLANG, D.C.:
Development of Hanford miniature Swine. p 769.
In: L.K. Bustard (Ed) Swine in Biomedical Research.
Battelle-Northwest Richland Washington (1966)
14. CAMERON, J.I., MEHIGAN, D.G., HARRINGTON, D.P.,
ZUIDEMA, G.D.:
Metabolic studies following intrahepatic autotrans-
plantation of pancreatic islet grafts.
Surgery 87:397 (1980)
15. DECKART, H.:
Nuklearmedizin in Theorie und Praxis.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1979)
16. DOBROSCHKE, J., SCHWEMMLE, K., LANGHOFF, G., LAUBE, H.,
BRETZEL, R.G., FEDERLIN, K.:
Autotransplantation von Langerhans'schen Inseln nach
totaler Duodenopankreatektomie bei einem Patienten mit
chronischer Pankreatitis.
Dtsch Med Wochenschr 103:1905 (1978)
17. DOBROSCHKE, J., SCHWEMMLE, K., LANGHOFF, G., LAUBE, H.:
Experimentelle und klinische Erfahrungen mit der Insel-
zelltransplantation.
In: R. Häring (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten und
chronischen Pankreatitis. TM Verlag, Bad Oeynhausen (1980)

18. DUBERNARD, J.M., TRAEGER, J., NEYRA, P. et al:
A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: Trials in dogs and man.
Surgery 84:633 (1978)
19. EISEMANN, B., HUGHES, R., SUMMERS, W., TAYLOR, F.:
Human Adrenal Cortical Autograft into the Portal Circulation - An Experiment and Clinical Study.
Ann Surg 142:961 (1955)
20. ELOY, R., KEDINGER, M., GARAUD, J.C., HAFFEN, K., MOODY, A.J., GRENIER, J.F.:
Isogenic and allogenic transplantation of isolated Langerhans islets into the liver.
Langenbecks Arch Chir Suppl Chir Forum: 109 (1975)
21. FEDERLIN, K., BRETZEL, R.G.:
Inselzelltransplantation.
Diagnostik 9:152 (1980)
22. FEINE, U., Z. WINKEL, K.:
Nuklearmedizin - Szintigraphische Diagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1980)
23. FERGUSON, J., SCOTHORNE, R.J.:
The survival of transplanted isolated pancreatic islets in the omentum and testis.
Br J Surg 60:907 (1973)
24. FINCH, D.R.A., MORRIS, P.J., VANHEGAN, R.I.:
Cystic Changes in the Liver Following Experimental Intraportal Pancreatic Islet Transplantation.
Transplantation 23:182 (1977)
25. FRIEDRICH, G.:
Schweine in der humanmedizinischen Forschung.
Dtsch Gesundheits-Wesen 23:1143 (1968)
26. GOMORI, G.:
Aldehyde fuchsin: A new stain for elastic tissue.
Am J Clin Pathol 20:665 (1950)
27. GRIFFITH, R.C., SCHARP, D.W., HARTMANN, B.K., BALLINGER, W.F., LACY, P.E.:
A Morphologic Study of Intrahepatic Portal-vein Islet Isografts.
Diabetes 26:201 (1976)

28. GRODSINSKY, C., MALCOM, S., GOLDMAN, J., DIENST, S.,
OH, H.K., WESTWICK, P.:
Islet Cell autotransplantation after pancreatectomy
for chronic pancreatitis. Its Limitation.
Arch Surg 116:511 (1981)
29. GROTH, C.G., LUNDGREN, G., GUNNARSSON, R., ARNER, P.,
BERG, B., OSTMAN, J.:
Segmental Pancreatic Transplantation with Duct Ligation
or Drainage to a Jejunal Roux-en-Y Loop in Nonuremic
Diabetic Patients.
Diabetes 29 (Suppl. 1):3 (1980)
30. HARING, F., STEINBACH, J., SCHEVEN, J.:
Züchtung eines Miniaturschweines als Versuchs- und
Laboratoriumstier.
Zentralbl.Bakteriol (Naturwiss) 189:529 (1963)
31. HEDON, E.:
Sur la secretion interne du pancreas.
C R Soc Biol (Paris) 71:124 (1911)
32. HOFFMEISTER, A.W., REITER, J., GEIGER, G.,
RAUTE-KREINSEN, U., TREDE, M.:
Zur Transplantation Kollagenase-präparierter Pankreas-
inseln.
In: R. Häring (Hrsg): Die Chirurgie der akuten und
chronischen Pankreatitis.
TM Verlag, Bad Oeynhausen (1980)
33. HOWARD, R.J., SUTHERLAND, D.E.R., MATAS, A.J.,
NAJARIAN, J.S.:
Successful treatment of viral-induced diabetes mellitus
by islet transplantation.
Surg Forum 29:343 (1978)
34. HULTQUIST, G.T., THORELL, J.:
Isolation of pancreatic islet tissue by transplantation.
Nord Med 69:47 (1963)
35. KEMP, C.B., KNIGHT, M.J., SCHARP, D.W., BALLINGER, W.F.,
LACY, P.E.:
Effect of Transplantation Site on the Results of
Pancreatic Islet Isografts in Diabetic Rats.
Diabetologia 9:486 (1973)

36. KOLB, E., HOLLINGER, A., LARGIADER, F.:
Experimentelle Weiterentwicklung der Pankreastrans-
plantation.
Helv Chir Acta 43:793 (1976)
37. KOLB, E., RUCKERT, R., LARGIADER, F.:
Intraportal and Intrasplenic Autotransplantation of
Pancreatic Islets in the Dog.
Eur Surg Res 9:419 (1977)
38. KONO, T.:
Purification and Partial Characterization of
Collagenolytic Enzymes from Closteridium histolyticum.
Biochemistry 7:1106 (1968)
39. KRAMP, R.C., CONGDON, C.C., SMITH, L.H.:
Isogeneic or allogeneic transplantation of duct-ligated
pancreas in streptozotocin diabetic mice.
Euro J Clin Inverst 5:249 (1975)
40. KRETSCHMER, G.J., SUTHERLAND, D.E.R., MATAS, A.J.,
CAIN, T.L., NAJARIAN, J.S.:
Autotransplantation of pancreatic islets without
separation of exocrine and endocrine tissue in totally
pancreatectomized dogs.
Surgery 82: 74 (1977)
41. KRETSCHMER, G.J., SUTHERLAND, D.E.R., MATAS, A.J.,
STEFFES, M.W., NAJARIAN, J.S.:
The Dispersed Pancreas: Transplantation without Islet
Purification in Totally Pancreatectomized Dogs.
Diabetologia 13:495 (1977)
42. KRETSCHMER, G.J., SUTHERLAND, D.E.R., MATAS, A.J.,
PAYNE, W.D., NAJARIAN, J.S.:
Autotransplantation of pancreatic fragments to the portal
vein and spleen of totally pancreatectomized dogs:
A Comparative evaluation.
Ann Surg 187:79 (1978)
43. KÜMMERLE, F.:
Beiträge zur Chirurgie der chronischen Pankreatitis.
Chirurg 43:267 (1972)

44. LACY, P.E., KOSTIANOVSKY, M.:
Method for the Isolation of Intact Islets of
Langerhans from the Rat Pancreas.
Diabetes 16:35 (1967)
45. LAMPE, E.W., SUTHERLAND, D.E.R., NAJARIAN, J.S.:
Autotransplantation of porcine islets of Langerhans.
Surgery 79:138 (1976)
46. LAND, W., EBERHARD, K., WEITZ, H., GOKEL, J.U.:
Gangokklusion mit Ethibloc bei segmentaler Pankreas-
transplantation.
In: Ch. Gebhardt, U. Stolte (Hrsg.): Pankreasgang-
okklusion. Verlag Witzstrock, Köln, New York (1980)
47. LARGIADER, F., HEGGLIN, J., JAKOB, A., MEILI, H.U.:
Erhaltene exokrine Funktion als Voraussetzung für den
Erfolg der Pankreastransplantation.
Helv Chir Acta 35:321 (1968)
48. LAZAROW, A., CARPENTER, A.M.:
Component quantitation of tissue sections.
Characterization of instruments.
J Histochem 10:322 (1962)
49. LAZAROW, A., WELLS, L.G., CARPENTER, A.M., HEGRE, O.D.,
LEONARD, R.J., MCEVOY, R.C.:
The Banting Memorial Lecture. Islet differentiation,
organ culture and transplantation.
Diabetes 22:877 (1973)
50. LICHTENSTEIN, I.L., BARCHAK, R.M.:
Experimental transplantation of the pancreas in dogs.
J Int Coll Surg 28:16 (1957)
51. LILLEHEI, R.C., SIMMONS, R.L., NAJARIAN, J.S., WEIL, R.,
UCHIDA, H., RUIZ, J.O., KJELLSTAND, C.M., GOETZ, F.C.:
Pancreatic-Duodenal-Allotransplantation: Experiment and
Clinical Experience.
Ann Surg 172:405 (1970)
52. LILLI, D.R.:
Histopathologic technic and practical histochemistry.
McGraw-Hill, New York (1965)

53. LORENZ, D., PETERMANN, J., BECKERT, R., ROSENBAUM, K.-D., DORN, A.:
Transplantation isolierter Langerhans'scher Inseln bei der Ratte.
Z Exp Chir 8:135 (1975)
54. LORENZ, D., REDING, R., PETERMANN, J., BECKERT, R., ROSENBAUM, K.-D., DORN, A., WORM, V., TIETZ, W.:
Langzeituntersuchungen nach Transplantation isolierter Langerhans'scher Inseln bei diabetischen Ratten.
Zbl Chir 101:49 (1976)
55. LORENZ, D., LIPPERT, H., HAHN, J.-J., PANZIG, E., KÖHLER, B., DORN, A., Koch, G., TIETZ, W., WORM, V., ZIEGLER, M.:
Transplantation of Isolated Islets of Langerhans in Diabetic Dogs.
J Surg Res 27:193 (1979)
56. LORENZ, D., LIPPERT, H., DORN, A.:
Absence of liver cysts after intraportal islet transplantation in pancreatectomized rats.
Transplantation 27:71 (1979)
57. LORENZ, D., WOLFF, H., LIPPERT, H., SUTHERLAND, D.E.R., HAHN, H.-J.:
Transplantationsregister für Pankreas und Langerhans'sche Inseln.
Chirurg 52:590 (1981)
58. LUKENS, F.D.W.:
Pancreatectomy in the Pig.
Am J Physiol 118:321 (1936)
59. MANDL, I., KELLER, ST., MANAHAN, J.:
Multiplicity of Clostridium histolyticum Collagenase.
Biochemistry 11:1737 (1964)
60. MANSFORD, K.R.L., OPIE, L.:
Comparison of metabolic abnormalities in diabetes mellitus induced by streptozotocin or by alloxan.
Lancet 1:670 (1968)
61. MARSHALL, M., LYDTIN, H., KRAWIETZ, W., HAGEN, R., SCHUCKERT, G., HESS, H., ZÖLLNER, N.:
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experimentellen Medizin.
Res Exp Med 157:300 (1972)

62. MATAS, A.J., SUTHERLAND, D.E.R., STEFFES, M.W., NAJARIAN, J.S.:
Short-term culture of adult pancreatic fragments for purification and transplantation of islets of Langerhans. *Surgery* 80:183 (1976)
63. MATAS, A.J., PAYNE, W.D., GROTTING, J.C., SUTHERLAND, D.E.R., STEFFES, M.W., HERTEL, B.F., NAJARIAN, J.S.:
Portal versus systemic transplantation of dispersed neonatal pancreas. *Transplantation* 24:333 (1977)
64. MEHIGAN, D.G., BELL, W.R., ZUIDEMA, G.D., EGGLESTON, J.C., CAMERON, J.L.:
Disseminated Intravascular Coagulation and Portal Hypertension Following Pancreatic Islet Autotransplantation. *Ann Surg* 191:287 (1980)
65. MEHIGAN, D.G., ZUIDEMA, G.D., EGGLESTON, J.C., CAMERON, J.L.:
Pancreatic Islet Autotransplantation: Results in Dogs with Chronic Duct Ligation. *Am J Surg* 139:170 (1980)
66. MEHIGAN, D.G., ZUIDEMA, G.D., CAMERON, J.L.:
Pancreatic Islet Transplantation in Dogs. Critical Factors in Technique. *Am J Surg* 141:208 (1981)
67. MEYER, W., KIVELITZ, H., PETERSON, H., STEINMEYER, CH.:
Zur experimentellen Chirurgie der Pankreas-Autotransplantation. *Langenbecks Arch Chir* 340:107 (1975)
68. MINKOWSKI, O.:
Weitere Mitteilung über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Berliner Klin Wschr* 29:90 (1892)
69. MINKOWSKI, O.:
Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. *Arch Pharm Exp Path* 31:85 (1893)
70. MIRKOVITCH, V., CAMPICHE, M.:
Successful Intrasplenic Autotransplantation of Pancreatic Tissue in Totally Pancreatectomized Dogs. *Transplantation* 21:265 (1976)

71. MIRKOVITCH, V., CAMPICHE, M.:
Intrasplenic Autotransplantation of Canine Pancreatic
Tissues.
Eur Surg Res 9:173 (1977)
72. MITCHELL, R.I., RAPPAPORT, A.M., DAVIDSON, J.K.:
Autotransplantation of the pancreas.
Can J Surg 9:192 (1966)
73. MOSKALEWSKI, S.:
Isolation and Culture of the Islets of Langerhans of
the Guinea Pig.
Gen Comp Endocrinol 5:342 (1965)
74. MÜNSTER, W.:
Arteriographische und portographische Diagnostik der
Lebererkrankungen.
In: L. Diethelm et al. (Hrsg.): Handbuch der
Medizinischen Radiologie. B. XII, Teil 1, Springer-
Verlag Berlin, New York (1976)
75. NAJARIAN, J.S., SUTHERLAND, D.E.R., BAUMGARTNER, D.,
BURKE, B., RYNASIEWICZ, J.J., MATAS, A.J., GOETZ, F.C.:
Total or Near Total Pancreatectomy and Islet Autotrans-
plantation for Treatment of Chronic Pancreatitis.
Ann Surg 192:526 (1980)
76. NAJI, A., SILVERS, W.K., PLOTKIN, S.A., DAFOE, D.,
BARKER, C.F.:
Successful islet transplantation in spontaneous diabetes.
Surg 86:218 (1979)
77. PFEIFFER, E.F.:
Histology and Histophysiology of the Islets of Langer-
hans in Man. II. Size, Number, Total Volume and Weight
of the Pancreatic Islets in Man.
In: E.F. PFEIFFER (Hrsg.): Handbuch des Diabetes
mellitus. Bd. I., J.F. Lehmann Verlag München (1969)
78. PFEIFFER, E.F., KERNER, W., HERFARTH, C., CLEMENS, A.H.:
Das künstliche endokrine Pankreas in Experiment und
Klinik.
Dt. Ärztebl. 75:547 (1978)
79. PIPELEERS-MARCHIAL, M.A., PIPELEERS, D.G., LUTHER, J.,
LACY, P.E., KIPNIS, D.M.:
Metabolic and Morphologic studies in intraportal-Islet-
Transplantated Rats.
Diabetes 25:1041 (1976)

80. REEMTSMA, K., LUCAS, J.F., JR., ROGERS, R.C.,
SCHMIDT, F.E., DAVIS, F.H., JR.:
Islet Cell Function of the Transplanted Canine-Pancreas.
Ann Surg 158:645 (1963)
81. RUMPF, K.D., ZICK, R., THIELE, J.:
Methoden zur Funktionskontrolle transplantiert
Langerhans'scher Inseln.
Langenbecks Arch Chir 343:293 (1977)
82. SCHARP, D.W., KEMP, C.B., KNIGHT, M.J., BALLINGER, W.,
LACY, P.E.:
The use of Ficoll in the preparation of viable islets
of Langerhans from the rat pancreas.
Transplantation 16:686 (1973)
83. SCHARP, D.W., MURPHY, J.J., NEWTON, W.T., BALLINGER, W.,
LACY, P.E.:
Transplantation of islets of Langerhans in diabetic
rhesus monkeys.
Surgery 77:100 (1975)
84. SCHULAK, J.A., STUART, F.P., RECKARD, C.R.:
Resident Research Award. Physiologic Aspects of Intra-
splenic Autotransplantation of Pancreatic Fragments in
the Dog after 24 Hours of Cold Storage.
J Surg Res 24:125 (1978)
85. STRAUTZ, R.L.:
Islet implants, reduction of glucose levels in the
hereditary obese mouse.
Endocrinology 83:975 (1968)
86. SUTHERLAND, D.E.R., STEFFES, M.W., BAUER, G.E.,
MCMANUS, D., NOE, B.D., NAJARIAN, J.S.:
Isolation of human and porcine islets of Langerhans
and islet transplantation in pigs.
J Surg Res 16:102 (1974)
87. SUTHERLAND, D.E.R., MATAS, A.J., NAJARIAN, J.S.:
Pancreatic Islet Cell Transplantation.
Surg Clin North Am 58:365 (1978)
88. SUTHERLAND, D.E.R.:
International human pancreas and islet transplant
registry.
Transplantation Pro 12 (Suppl. 2):229 (1980)

89. SUTHERLAND, D.E.R., GOETZ, F.X., NAJARIAN, J.S.:
Clinical Segmental Pancreas Transplantation Without
Duct Anastomosis in Diabetic Renal Allograft Recipients.
Diabetes 29 (Suppl. 1):10 (1980)
90. SUTHERLAND, D.E.R.:
Pancreas and Islet Transplantation. I. Experimental
Studies.
Diabetologia 20:161 (1981)
91. SUTHERLAND, D.E.R.:
Pancreas and Islet Transplantation. II. Clinical Trials
Diabetologia 20:435 (1981)
92. TOLEDO-PEREYRA, L. H.:
Efficient Pancreatic Islet Cell Preparation Utilizing
a New Tissue Chopper Prior to Transplantation.
Diabetologia 20:79 (1981)
93. TRAVERSO, L.W., ABOU-ZAMZAM, A.M., LONGMIRE, JR., W.P.:
Human pancreatic cell autotransplantation following
total pancreatectomy.
Ann Surg 193:191 (1981)
94. WAIBLE, H., ENGELMANN, J., SCHAARSCHMIDT, H.:
Zur Topographie der Baueingeweide des Göttinger
Miniaturschweines.
Zentralbl Veterinärmed (C) 1:279 (1972)
95. WALDSCHMIDT, J., HÄRING, R., HAUCK, W., DE PENA PERE, R.,
TUNG, L.C.:
Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der
Zwerchfellmotorik und des intraabdominellen Druckes
auf die Leberdurchblutung.
Thoraxchirurgie 18:114 (1970)
96. WALSH, T.J., EGGLESTON, J.C., CAMERON, J.L.:
Portal hypertension, hepatic infarction and liver failure
complicating pancreatic islet autotransplantation.
Surgery 91:485 (1982)
97. WITTINGER, J., FREY, C.F.:
Islet Concentration in the Head, Body, Tail and
Uncinate Process of the Pancreas.
Ann Surg 179:412 (1974)

98. WOLF, H., LORENZ, D., LIPPERT, H.:
Die autologe Inseltransplantation nach Duodeno-
pankreatektomie bei chronischer Pankreatitis.
In: R. Häring (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten und
chronischen Pankreatitis.
TM Verlag, Bad Oeynhausen (1980)
99. WOLFF, H., LORENZ, D., LIPPERT, H.:
Der gegenwärtige Stand der Pankreasinsel-Transplantation.
Dtsch Med Wochenschr 106:506 (1981)
100. ZIMMERMANN, G., BOECKL, O., FRITZSCHE, H., GIBITZ, H.J.,
HELL, E., LAZCZ, M.:
Befunde nach Pankreastransplantation bei Schweinen mit
Beobachtungszeiten der Empfänger bis zu 1 Jahr.
Res Exp Med 157:252 (1972)
101. ZÜHLKE, H.V., SÖRENSEN, R., TSIAKIRAS, D., TUNG, L.C.,
HÄRING, R., PEVERETOS, P.:
Die intraportale Implantation von autologen Pankreas-
fragmenten.
In: R. Häring (Hrsg.): Die Chirurgie der akuten und
chronischen Pankreatitis.
TM Verlag, Bad Oeynhausen (1980)

TABELLEN

Tabelle 1 (1): Drucke in der Vena portae

Ther.-Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	t/min	Pankreas vor Aufbereitung in g	Pankreas nach Aufbereitung in g	in ml Implantat
S 30	6			33	31	30	29	26	24	21	19	17	15	15		cm/H ₂ O	14,3	6,2	6
S 33	6		35	43	45	47	49	53	56	47	38	33	29	24			13,5	5,3	9
S 35	9	29	43	36,5	31	27,5	25	22	20	17	15	14	13	13			11,8	6,7	6
S 34	11		30	29	28	26,5	25	23	20	18,5	17	17	16	16			12,5	8,8	8
S 38	10	19	31	29	27	24	21	19	18	16	15	14	14	13			25,0	5,5	9
S 39	8	18	19	18	17	16,5	15	14,5	13	12	11	10	10				16,8	5,7	5
B 6	13	37	51	44	36	32	28	25	24	21	18	15	14	14			5,9	3,4	3
B 23	9		47	49	48	44	40,5	33	28	23	19	15	12	12			10,6	6,9	7
B 24	13		50	56	55	53	51	43	36	27	22	18	17	17			13,1	9,3	9
B 25	6		45	50	47	43,5	42	36	31	25	24	15	12	12			7,3	5,4	5
B 26	4	28	36	43	43	42	38	30	24	21	19	19	19				10,5	8,5	8
B 27	9		40	46	46	43	40	35	31	23	18	15	15				12,2	9,3	8
B 28	6	21	26	26	26,5	27	28	28	28	28	25	25	25				11,0	4,7	4
B 29	7	15	21	19,5	19	18	17	16	15	12	10	10	10	10			14,0	9,0	8
B 30	18		40	46	45	41	36	30	28	24	20	18	18				9,0	4,2	4
B 31	8	18	19	17	16	15	14	13	12	12	12	12	12	12			15,1	7,9	7
$\bar{x}$	0,9	23,9	35,6	36,6	35,1	33,2	31,3	28	25,7	21,9	19	16,8	15	15,3			12,7	7,8	6,6
SD	3,5	7,8	11,0	12,2	12,2	11,8	11,5	10,5	10,4	8,4	6,8	5,6	6,3	4,4			4,3	2,0	1,9
SEM	0,9	2,9	2,8	3,1	3,0	2,9	2,9	2,6	2,6	2,1	1,7	1,4	1,6	1,1			1,1	0,5	0,5
N	10	7	15	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16		16	16	16

Tab. 1: Drücke in der Vena portae

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	t/min	Pankreas vor Aufseilung in g	Pankreas nach Aufseilung in g	in ml Implantat
B 36	6			41	52	35	34	34	30	25	19	18	18	14	cm ² ·0	24,7	15,5	14
B 37	10	27	39	46	39	35	32	26	22	18	18	18	18	18		20,3	12,3	12
B 40	9		42	46	47	45	43	41	37	34	28	22	18	16		30,7	11,5	13
B 41	5								50	33,5	26,5	25	18			32,5	11,3	13
B 42	8		31	37	36	35	34	34	30	25	19	18	18	18		41,2	17,2	17
B 43	10	33	41	47	48	45	43	39	35	27	24	20	19	19		27,8	17,8	17
B 45	11		75	75	75	75	75	75	75	75	70	46	39	40		27,8	13,2	18
B 46	11		45	48	51	49	47	44	41	36	32	27	23	19		26,3	17,3	17
B 47	5		52	54	55	51	46	38	33	29	28	25	23	23		13,9	13,8	11
B 51	7		35	46	48	48	45	38	36	26	21	18	15	13		27,5	17,8	16
$\bar{x}$	3,3	30	45	49,9	49,2	48,3	44,4	40,4	36	33,3	29,4	23,5	19,1	19,8		$\bar{x}$	15,3	14,8
SD	2,2	4,2	13,7	11,2	11,3	11,8	12,7	14,1	16,7	17,8	16,1	8,9	9,3	7,6		SD	2,8	2,5
SEM	0,7	3	4,8	3,9	3,8	3,9	4,2	4,7	5,6	5,6	5,1	2,9	2,9	2,4		SEM	0,9	0,8
N	10	2	8	8	9	9	9	9	9	10	10	10	10	10		N	10	10

Table 11: Antennette Truck with localization (m=3)

	0	1	2	3	4	5	6	8	10	15	20	25	30	35
Antennette	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
30	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
33	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
35	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
38	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
41	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
42	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
43	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
44	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
45	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
47	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
49	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
50	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
51	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
x	111.5	81.5	82	59	70	53	60	48	60	47	63	48	65	49
SD	28.8	27.0	22	20	25	23	25	22	25	22	27	22	29	22
SE	7.97	7.43	6.24	5.75	7.3	6.46	6.98	5.99	6.81	5.98	7.59	6.15	7.94	6.22
N	13	13	12	12	12	12	13	13	13	13	13	13	13	13

Tab. III: Pankreasfragmenttransplantation, gesundes Pankreas (PFT-G)

Tier Nr.	Ohr Nr.	Geschl.	Tx am	Implant. Ort	Gewicht Anfang	(Kp.) Ende	Pankreas (g) Gasgewicht	vor g	Implantat g	Aufbereitg. ml	Aufbereitg.- zeit (min)	Lebergew. (g)	Versuchs- ende	Überlebens- zeit (Tage)	Exitus vor Experimentierende Ursache laut Sektion
30	132	♂	19.04.79	Leber	20	22,8	35,5	14,3	6,2	6	78	630	27.09.79	161	2.5.79 Thrombose d.V. portae
31	144	♂	02.05.79	Leber	19	19	50,9	24,7	15,6	14	96	586		0	19.5.79 Nekrose d. Duoden., Peritonitis
32	143	♀	09.05.79	Leber	14,8	11,5	30,8	14,5	5,5	5	75	452		10	
33	151	♂	09.05.79	Leber	15,6	7,9	24,8	13,5	9,3	9	85	476	20.09.79	134	
34	148	♂	16.05.79	Leber	14,2	12,4	21,9	12,5	8,8	8	85	438	04.07.79	49	
35	145	♀	23.05.79	Leber	16,7	17,3	17	11,8	6,8	6	83	510	17.07.79	55	
36	165	♀	20.06.79	Leber	16,6	16	20	10,2	9,5	9	78	507		0	20.6.79 Vol. mangelsschock b. Thromb. V.port.
37	168	♀	27.06.79	Leber	16	22,5	37,8	20,3	12,3	12	53	489		88	23.9.79 Lungenembolie
38	172	♂	18.07.79	Leber	25,8	78 (19,5,81)	41,2	25	9,5	9	65			S 38 lebt	
39	178	♂	26.07.79	Leber	14,8	14	26	16,8	5,7	5	71	453	10.09.79	46	
40	180	♀	13.09.79	Leber	17,3	12,5	50	30,7	13,5	13	72	528	23.10.79	40	
41	179	♀	25.10.79	Leber	27,2	75 (19,5,81)	54,3	32,5	12,3	13	118			S 41 lebt	
42	180	♀	31.10.79	Leber	18,7	25,4	63,3	41,2	17,2	17	110	572	02.01.80	63	
43	186	♂	14.11.79	Leber	17,3	20,6	62,2	48,1	26,3	25,5	82	530	11.02.80	89	
44	230	♂	29.11.79	Leber	16	18,3	41,1	27,8	17,8	17	115	488	31.03.80	122	
45	234	♂	30.11.79	Leber	18,5	26,7	41,1	27,8	18,2	17,5	106	562	07.04.80	128	
46	260	♂	05.12.79	Leber	19	19	40	26,3	17,1	17	101	450		0	5.12.80 Narkosefehler
47	134	♂	31.01.80	Leber	21,3	20	28	13,8	10,8	11	106	595		1	1.2.80 Verblutungschock
48	132	♀	06.02.80	Leber	23,5	23	54,8	27,8	15,9	15	97	712		0	6.2.80 Thrombose d.V.p., PCA
49	285	♀	20.03.80	Leber	19,3	16,8	54,5	32,5	22,3	20,5	103	579		13	2.4.80 Thrombose d.V. cava sup.
50	284	♂	27.03.80	Leber	27	21,4	55,9	31,5	20,2	20	84	821		18	14.4.80 Sepsis, Bauchdeckenabzß
51	278	♂	10.04.80	Leber	22,3	15,7	45,8	27,5	17,8	16	82	650	23.06.80	74	
52	293	♀	17.04.80	Leber	25,4	20,8	59,9	33	25	24	93	765	19.05.80	32	
53	288	♂	13.05.80	Leber	22	21,6	30	15,8	10,6	10	95	669		1	14.5.80 haemorrhag. Schock

Tab. IV: Pankreasfragmenttransplantation nach Pankreasgangokklusion (PFT-0)

Tier Nr.	Ohr Nr.	Geschl.	Okkl.dauer (Tage)	Tx am	Implant. Ort	Gewicht Anfang	(Kg) Ende	Pankreas (g) Ges.gewicht	vor g	Implantat nach Aufbereit. g	Aufbereitgs.- zeit (min)	Lebergew. (g)	Versuchs- ende	Überlebens- zeit (Tage)	Exitus vor Experiment- ende Ursache laut Sektion
B 6	314	♀	141	16.09.80	Leber	19,3	14,1	5,9	5,9	3,4	105	472	27.09.80	11	3.10.80 Platzbauch
B 9	335	♂	30	21.08.80	Leber	23,6	18,3	22,2	13	11,3	62	552		42	15.11.80 Ileus, Pneumonie
B 18	2117	♂	37	13.11.80	Leber	9,8	8,1	9,3	7,9	5,9	68	238		2	16.12.80 Exsikkose
B 20	2126	♂	45	09.12.80	Leber	12,3	10,6	13,4	9,5	8	67	305		7	11.12.80 intrahepatische Pfortader- blockade
B 22	441	♂	47	11.12.80	Leber	14,6	14,5	9,8	7,8	6,1	63	430		0	
B 23	456	♀	38	16.12.80	Leber	17,6	16,0 (21,7.81)	10,6	7,6	6,9	70			B 23 lebt	
B 24	2184	♀	47	05.02.81	Leber	16,7	13,2	25,1	13,1	9,3	69	461		19	24.2.81 Dünndarm- nekrose
B 25	2221	♀	53	11.02.81	Leber	14,3	6,5	10,6	7,3	5,4	68	250	07.05.81	85	
B 26	2185	♀	54	12.02.81	Leber	18,3	16,8	14,9	10,5	8,5	65	363		12	24.2.81 Sepsis
B 27	2192	♀	55	11.03.81	Leber	15,6	18,2 (21,7.81)	14,4	12,2	9,3	65			B 27 lebt	
B 28	2173	♀	84	09.04.81	Leber	18,7	16,2	10,7	9,5	3,5	90	557		8	17.4.81 Pneumonie
B 29	2245	♀	56	26.03.81	Leber	18,5	19,1	13	11	4,7	55	389	02.07.81	98	
B 30	2312	♀	55	25.03.81	Leber	16,5	9,7	9	9	4,2	75	405	02.06.81	69	
B 31	2376	♀	69	29.04.81	Leber	25,5	19,2	8	7	6,1	72	748	29.05.81	30	
B 21	2325	♂	76	06.05.81	Leber	21,5	15,4	6,5	4,5	3,6	70	633		25	31.5.81 Verwachsungs- bauch Thrombus in V. jugularis Nembital

Tabelle V.:

APANKREATISCHE SCHWEINE (APS)

Versuchstier	Ohr-Nr.	Geschl.	Anfang	Ende	Pankreat- ektomie	Pankreas- gewicht (g)	Exitus am	Exitus	Leber- gew. (g)	Überlebens- dauer (Tage)
1	401	w	12,7	7,0	07.10.80	46,5	30.10.80	Getötet wegen Kachexie	340	27
2	2360	w	23,5	20,6	30.04.81	56,9	06.05.81	Peritonitis durch perf. BD-Abszeß	630	6
3	2320	w	14,5	11,8	20.05.81	36,8	29.05.81	Totale Futterver- weigerung Exsiccose	385	9
4	2344	w	27,4	23,6	21.05.81	51,2	29.05.81	Totale Futterver- weigerung Exsiccose	850	8
5	2331	m	26,3	24,1	22.05.81	54,0	29.05.81	Totale Futterver- weigerung Exsiccose	710	7
6	2415	m	16,5	15,8	10.06.81	47,0	21.06.81	Totale Futterver- weigerung Exsiccose	520	11
7	2485	w	22,5	21,2	09.09.81	41,0	13.09.81	Lungenembolie	650	4
8	2504	m	28,0	26,3	10.09.81	54,0	15.09.81	Peritonitis bei nekrot. Duodenum	740	5
9	2487	w	25,8	23,7	09.09.81	47,4	18.09.81	Totale Futterver- weigerung Exsiccose	700	9

11. DANKSAGUNG

Danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Rudolf Häring für die Überlassung des Themas.

Herrn Privatdozent Dr. med. Helmut Zühlke danke ich für die wissenschaftliche Betreuung bei der Durchführung der Arbeit.

Weiterhin danke ich den Mitarbeiterinnen des chirurgischen Forschungslabors am Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin - Frau Pannhorst, Frau Bölling, Frau Schmolke, Frau Bökel - für die Mitwirkung bei der Durchführung der Experimente.

